



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

# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 19

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 31 октября 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 аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

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

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

### Журнал индексируется в системах:



### Перечень тематических выпусков журнала

|     |                                                                                                                                                                           |            |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| №1  | «Педиатрия»<br>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна                                                                                                                    | 28.02.2023 |
| №2  | «Дерматология/косметология»<br>гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна                                                                                                    | 28.02.2023 |
| №3  | «Неврология/ревматология»<br>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич                                                                                                  | 31.03.2023 |
| №4  | «Пульмонология»<br>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич                                                                                                                 | 31.03.2023 |
| №5  | «Гинекология»<br>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович                                                                                                                   | 31.03.2023 |
| №6  | «Поликлиника»<br>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович                                                                                                                | 31.03.2023 |
| №7  | «Оториноларингология»<br>гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович                                                                                                      | 30.04.2023 |
| №8  | «Гастроэнтерология»<br>гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович                                                                                                              | 30.04.2023 |
| №9  | «Эндокринология»<br>гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна                                                                                                                | 31.05.2023 |
| №10 | «Неврология/ревматология»<br>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич                                                                                                  | 30.06.2023 |
| №11 | «Онкология/онкогематология»<br>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович<br>при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина | 30.06.2023 |
| №12 | «Педиатрия»<br>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна                                                                                                                    | 30.06.2023 |
| №13 | «Поликлиника»<br>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович                                                                                                                | 31.07.2023 |
| №14 | «Дерматология/косметология»<br>гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна                                                                                                    | 31.08.2023 |
| №15 | «Гинекология»<br>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович                                                                                                                   | 30.09.2023 |
| №16 | «Кардиология»<br>гл. ред. вып. Явлов Игорь Семенович                                                                                                                      | 30.09.2023 |
| №17 | «Педиатрия»<br>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна                                                                                                                    | 31.10.2023 |
| №18 | «Гастроэнтерология»<br>гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич                                                                                                             | 31.10.2023 |
| №19 | «Оториноларингология»<br>гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович                                                                                                       | 31.10.2023 |
| №20 | «Пульмонология»<br>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич                                                                                                                 | 31.10.2023 |
| №21 | «Неврология/ревматология»<br>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич                                                                                                  | 31.10.2023 |
| №22 | «Онкология/онкогематология»<br>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович<br>при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина | 30.11.2023 |
| №23 | «Поликлиника»<br>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 October 31, 2023.

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

The circulation is certified by the Bureau

of Circulation Audit ABC

**Year of journal foundation:** 2007

**Publication frequency:** 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<br><i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>                                                                                                       | 28.02.2023 |
| No.2  | Dermatology / Cosmetology<br><i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>                                                                                          | 28.02.2023 |
| No.3  | Neurology/Rheumatology<br><i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>                                                                                         | 31.03.2023 |
| No.4  | Pulmonology<br><i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>                                                                                                        | 31.03.2023 |
| No.5  | Obstetrics and Gynecology<br><i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>                                                                                       | 31.03.2023 |
| No.6  | Polyclinic<br><i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>                                                                                                   | 31.03.2023 |
| No.7  | Otorhinolaryngology<br><i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>                                                                                          | 30.04.2023 |
| No.8  | Gastroenterology<br><i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>                                                                                                       | 30.04.2023 |
| No.9  | Endocrinology<br><i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>                                                                                                  | 31.05.2023 |
| No.10 | Neurology/Rheumatology<br><i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>                                                                                         | 30.06.2023 |
| No.11 | Oncology/Oncohematology<br><i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i><br>with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology | 30.06.2023 |
| No.12 | Pediatrics<br><i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>                                                                                                       | 30.06.2023 |
| No.13 | Polyclinic<br><i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>                                                                                                   | 31.07.2023 |
| No.14 | Dermatology / Cosmetology<br><i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>                                                                                          | 31.08.2023 |
| No.15 | Obstetrics and Gynecology<br><i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>                                                                                       | 30.09.2023 |
| No.16 | Cardiology<br><i>Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>                                                                                                          | 30.09.2023 |
| No.17 | Pediatrics<br><i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>                                                                                                       | 31.10.2023 |
| No.18 | Gastroenterology<br><i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>                                                                                                  | 31.10.2023 |
| No.19 | Otorhinolaryngology<br><i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>                                                                                            | 31.10.2023 |
| No.20 | Pulmonology<br><i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>                                                                                                        | 31.10.2023 |
| No.21 | Neurology/Rheumatology<br><i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>                                                                                         | 31.10.2023 |
| No.22 | Oncology/Oncohematology<br><i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i><br>with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology | 30.11.2023 |
| No.23 | Polyclinic<br><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:

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

## Редакционный совет:

**Авдеев С.Н.**, 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 Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

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

**Аполихина И.А.**, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

**Белюсова 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*)

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

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

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

**Демидова Т.Ю.**, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет 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*)

**Еровиченко 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, Kolacek, 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*)

**Лоскутов И.А.**, д.м.н., руководитель офтальмологического отделения, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Никитина И.Л.**, д.м.н., профессор, Национальный 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*)

**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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Явелов И.С.**, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и 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:

**Sergey 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)

## 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 Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

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

**I.A. Apolikhina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

**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 Vandenplas**, 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. Erovinchenkov**, 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., Sverzhetskiy 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.A. Loskutov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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*)

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

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

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

**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*)

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

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

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

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

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

**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*)

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

## Содержание

### Инфекции в оториноларингологии

- Дроздова М.В., Дворянчиков В.В., Спеков Д.В.  
Современный взгляд на проблемы экссудативного среднего отита у детей ..... 8
- Рязанцев С.В., Захарова Г.П., Иванов Н.И.  
Эффективность использования препарата на основе протеината серебра при остром и обострении хронического риносинусита ..... 16
- Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Золотова А.В., Шевчик Е.А., Никифорова А.Н., Кочетков П.А.  
Оценка эффективности и переносимости применения комбинации лидокаин + феназон в местной терапии острого среднего отита на доперфоративной стадии у взрослых ..... 24
- Рязанцев С.В., Балацкая К.А.  
Мукоактивная терапия в лечении синуситов у пациентов с постковидным синдромом ..... 34
- Свиштушкин В.М., Мокоян Ж.Т., Свиштушкин М.В., Сагова Д.И.  
Актуальные аспекты лечения острого тонзиллофарингита: место топической терапии ..... 40
- Гуров А.В., Дубовая Т.К., Ермолаев А.Г., Мурзаханова З.В., Халифаева Д.З., Климов А.Д.  
Дифференцированный подход к терапии инфекционно-воспалительной патологии глотки и миндалин у взрослых ..... 48
- Петров А.С., Шадрин В.В., Поляков Д.П., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И.  
Опыт интраназального применения препарата дорназа альфа у детей с хроническим риносинуситом с назальным полипозом при муковисцидозе ..... 62
- Рязанцев С.В., Высоцкая С.С., Фанта И.В., Алексанян Ю.С.  
Выбор эффективной терапии при воспалительных заболеваниях глотки ..... 68
- Поляков Д.П., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Рамазанова П.И.  
Эффективность тройной таргетной терапии в отношении хронического риносинусита у детей с муковисцидозом (серия наблюдений) ..... 78
- Владимирова Т.Ю., Мартынова А.Б.  
Эффективность применения топических бактериальных лизатов у часто болеющих детей с гипертрофией глоточной миндалины и/или обострением хронического аденоидита ..... 88
- Кривопалов А.А., Рязанцев С.В., Туриева В.В., Крашенинникова Л.С.  
Приоритетный выбор топических антибактериальных препаратов в общепринятой парадигме лечения острого риносинусита ..... 96

### Аллергия

- Рязанцев С.В., Будковская М.А., Реброва С.А.  
Аллергический ринит: комплексный взгляд на проблему ..... 106
- Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Дубинец И.Д., Коркмазов А.М., Смирнов А.А.  
Качество жизни детей с аллергическим ринитом и пути коррекции ..... 115
- Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Киселев А.Б., Чаукина В.И., Шевчик Е.А., Кочетков П.А.  
Терапия острого риносинусита у пациентов с аллергическим ринитом: возможности реализации расширенного контроля воспаления ..... 125

### Хирургическая оториноларингология

- Кривопалов А.А., Шамкина П.А., Глущенко А.И.  
Классические техники микрохирургии хронических заболеваний гортани с использованием лазера: обзор литературы ..... 136
- Комаров М.В., Дворянчиков В.В., Аникин И.А.  
Применение комбинированного лоскута при тимпанопластике закрытого типа ..... 142
- Луппов Д.С., Лиленко С.В., Кантемирова Р.К., Чернушевич И.И., Сугарова С.Б., Лиленко А.С., Корнева Ю.С.  
Оценка реабилитационного потенциала кохлеарной имплантации в отношении когнитивной функции у пациентов пожилого и старческого возраста ..... 152
- Исаченко В.С., Дворянчиков В.В., Цыдыпова Д.А.  
Применение антисептического гидрогеля при миринопластике ..... 158

### Коморбидный пациент

- Владимирова Т.Ю., Фатенков О.В., Соколова С.Ю., Мартынова А.Б.  
Особенности ведения пациентов с хроническим тонзиллитом при коморбидных состояниях ..... 165

### Практика

- Степанова Ю.Е., Корень Е.Е.  
Клинические проявления аутоиммунных ревматических заболеваний в гортани ..... 172
- Лебедева Г.В., Свиштушкин В.М., Селезнева Л.В., Алексеенко Е.В., Кириш И.А., Морозова С.В., Свиштушкин В.М.  
Определение узнаваемости запахов у населения регионов Российской Федерации: кросс-секционное исследование ..... 180
- Старостина С.В., Свиштушкин В.М., Аветисян Э.Е., Шадыев Т.Х., Кочетков П.А.  
Синдром Элерса – Данло в практике оториноларинголога: клиническое наблюдение и обзор литературы ..... 190
- Гергиев В.Ф., Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Волкова П.В., Золотова А.В., Кочетков П.А., Миронова А.Р.  
Оценка различных способов применения стероидов в лечении острой сенсоневральной тугоухости ..... 198
- Корнеев А.А., Овчинников П.А., Вяземская Е.Э., Медведева А.Ю., Янов Ю.К.  
География пациентов федерального лор-стационара до и после пандемии COVID-19: изменение пространственных паттернов и характеристик ..... 206

## Content

### Infections in otorhinolaryngology

- Drozdova M.V., Dvorianchikov V.V., Spekov D.V.  
 Modern view on the problems of secretory otitis media in children ..... 8
- Ryazantsev S.V., Zakharova G.P., Ivanov N.I.  
 The effectiveness of the use of the drug based on silver proteinate in acute and exacerbation of chronic rhinosinusitis ..... 16
- Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Zolotova A.V., Shevchik E.A., Nikiforova A.N., Kochetkov P.A.  
 Evaluation of the efficacy and tolerability of the combination of lidocaine + phenazone in the local therapy of acute otitis media at the perforative stage in adults ..... 24
- Ryazantsev S.V., Balatskaya K.A.  
 Mucoactive therapy in the treatment of sinusitis in patients with post-Covid syndrome ..... 34
- Svistushkin V.M., Mokoyan Zh.T., Svistushkin M.V., Sagova D.I.  
 Current aspects of the treatment of acute tonsillopharyngitis: the place of topical therapy ..... 40
- Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G., Murzakhanova Z.V., Khalifaeva J.Z., Klimov A.D.  
 Differentiated approach to the treatment of infectious and inflammatory pathology of the pharynx and tonsils in adults ..... 48
- Petrov A.S., Shadrina V.V., Polyakov D.P., Voronkova A.Yu., Kondratyeva E.I.  
 Comparison of the effectiveness of dornase alfa in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis using different types of drug delivery ..... 62
- Ryazantsev S.V., Vysockaya S.S., Fanta I.V., Aleksanyan Yu.S.  
 Selection of effective therapy for inflammatory diseases of the pharynx ..... 68
- Polyakov D.P., Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Ramazanova P.I.  
 Efficacy of triple targeted therapy against chronic rhinosinusitis in children with cystic fibrosis (case series) ..... 78
- Vladimirova T.Yu., Martynova A.B.  
 The effectiveness of the use of topical bacterial lysates in frequently ill children with pharyngeal tonsil hypertrophy and/or exacerbation of chronic adenoiditis ..... 88
- Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Turieva V.V., Krashenninnikova L.S.  
 Priority choice of topical antibacterial drugs in the commonly accepted paradigm of acute rhinosinusitis treatment ..... 96

### Allergy

- Ryazantsev S.V., Budkovaia M.A., Rebrova S.A.  
 Allergic rhinitis: a comprehensive view of the problem ..... 106
- Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Dubinets I.D., Korkmazov A.M., Smirnov A.A.  
 Quality of life of children with allergic rhinitis and ways of correction ..... 115
- Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Kiselev A.B., Chaukina V.A., Shevchik E.A., Kochetkov P.A.  
 Therapy of acute rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis: possibilities for implementing advanced control of inflammation ..... 125

### Surgical otorhinolaryngology

- Krivopalov A.A., Shamkina P.A., Glushchenko A.I.  
 Classic techniques used in laser microsurgery of chronic diseases of the larynx: a literature review ..... 136
- Komarov M.V., Dvorianchikov V.V., Anikin I.A.  
 The use of a combined flap in closed-type tympanoplasty ..... 142
- Lupov D.S., Lilenko S.V., Kantemirova R.K., Chernushevich I.I., Sugarova S.B., Lilenko A.S., Korneva Ju.S.  
 Evaluation of the rehabilitation potential of cochlear implantation on cognitive function in elderly people ..... 152
- Isachenko V.S., Dvorianchikov V.V., Tsydykova D.A.  
 The use of antiseptic hydrogel in myringoplasty ..... 158

### Comorbid patient

- Vladimirova T.Yu., Fatenkov O.V., Sokolova S.Yu., Martynova A.B.  
 Management peculiarities of patients with chronic tonsillitis in comorbid conditions ..... 165

### Practice

- Stepanova Ju.E., Koren E.E.  
 Clinical manifestations of autoimmune rheumatic diseases in the larynx ..... 172
- Lebedeva G.V., Svistushkin M.V., Selezneva L.V., Alekseenko E.V., Kirsch I.A., Morozova S.V., Svistushkin V.M.  
 Odors determination among the population of the regions of the Russian Federation: cross-sectional study ..... 180
- Starostina S.V., Svistushkin V.M., Avetisyan E.Ye., Shadyev T.H., Kochetkov P.A.  
 Ehlers-Danlos syndrome in the practice of an otorhinolaryngologist: clinical observation and literature review ..... 190
- Gergiev V.F., Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Volkova P.V., Zolotova A.V., Kochetkov P.A., Mironova A.R.  
 Evaluation of different strategies for using steroids in the treatment of sudden sensorineural hearing loss ..... 198
- Korneenkov A.A., Ovchinnikov P.A., Vyazemskaya E.E., Medvedeva A.Yu., Yanov Yu.K.  
 Geography of patients in the federal ENT hospital before and after the COVID-19 pandemic: changing spatial patterns and characteristics ..... 206

## Современный взгляд на проблемы экссудативного среднего отита у детей

**М.В. Дроздова** , <https://orcid.org/0000-0001-8883-498X>, [drozdova1504@yandex.ru](mailto:drozdova1504@yandex.ru)

**В.В. Дворянчиков**, <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>, [3162256@mail.ru](mailto:3162256@mail.ru)

**Д.В. Спеков**, <https://orcid.org/0009-0007-6705-4088>, [d.spekov@yandex.ru](mailto:d.spekov@yandex.ru)

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

### Резюме

Противовоспалительная терапия в лечении экссудативного среднего отита (ЭСО), развившегося при рините и риносинусите, включается в различные схемы лечения. При неэффективности консервативной терапии ЭСО рассматривается проведение хирургического вмешательства в виде различных вариантов аденотомии и удаления секрета из барабанной полости. Выбран и подробно описан клинический случай наблюдения и лечения ЭСО у ребенка 7 лет, позволяющий осветить подходы к диагностике заболевания, провести оценку сопутствующих заболеваний, выбрать метод хирургического лечения и консервативную терапию препаратом с действующими веществами ацетилцистеином и туаминогептаном. Дренажное слуховых труб с последующим применением противоконгестивного препарата при риносинусите у девочки 7 лет с ЭСО показало высокую эффективность. К преимуществам препарата следует отнести прямое разгрузочное действие, возможность эвакуации загустевшего секрета из полости носа и носоглотки благодаря содержанию ацетилцистеина и туаминогептана. Таким образом, тубарная дисфункция у детей может быть связана с различными причинами: воспалительными процессами в носоглотке и околоносовых пазухах (вирусная и бактериальная инфекция), аллергическими (воздействие различных аллергенов). При всех видах тубарной дисфункции у детей возможно развитие ЭСО. Наличие нежелательных эффектов длительной тимпаностомии при хроническом ЭСО привело к поиску альтернативных средств. Таким методом можно считать длительное дренирование слуховых труб. Применение противоконгестивного средства при риносинусите у детей с ЭСО возможно с 6-летнего возраста. К преимуществам препарата следует отнести прямое разгрузочное действие, минимальные противопоказания, восстановление носового дыхания без системного воздействия у часто болеющих детей, возможность эвакуации загустевшего секрета из полости носа и носоглотки. Следовательно, противоконгестивное средство, в состав которого входит ацетилцистеин и туаминогептан, может быть рекомендовано к применению в детской оториноларингологической практике при лечении острого и подострого ринита у детей с ЭСО.

**Ключевые слова:** противовоспалительный препарат, лимфоэпителиальное глоточное кольцо, дисфункция слуховых труб, дети, дренирование слуховых труб, тимпаностомия, ацетилцистеин, туаминогептан

**Для цитирования:** Дроздова МВ, Дворянчиков ВВ, Спеков ДВ. Современный взгляд на проблемы экссудативного среднего отита у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(19):8–14. <https://doi.org/10.21518/ms2023-311>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Modern view on the problems of secretory otitis media in children

**Marina V. Drozdova** , <https://orcid.org/0000-0001-8883-498X>, [drozdova1504@yandex.ru](mailto:drozdova1504@yandex.ru)

**Vladimir V. Dvorianchikov**, <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>, [3162256@mail.ru](mailto:3162256@mail.ru)

**Dmitriy V. Spekov**, <https://orcid.org/0009-0007-6705-4088>, [d.spekov@niilor.ru](mailto:d.spekov@niilor.ru)

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

### Abstract

Anti-inflammatory therapy as part of the treatment of exudative otitis media (EOM) that develops in rhinitis and rhinosinusitis is included in various treatment regimens. If conservative therapy for EOM is ineffective, surgical intervention in the form of various variants of adenotomy and removal of secretions from the tympanic cavity is considered. The authors selected and described in detail a clinical case of observation and treatment of EOM in a 7-year-old child, which allowed to highlight approaches to the diagnosis of the disease, assess her concomitant diseases, choose a method for surgical treatment and conservative therapy with a drug containing tuaminoheptane and acetylcysteine. Eustachian tube drainage followed by the use of an anticongestive drug to treat rhinosinusitis in a 7-year-old girl with EOM showed high effectiveness. The advantages of the drug are as follows: a direct unloading effect, the possibility of evacuation of thickening secretions from the nasal cavity and nasopharynx due to the drug containing acetylcysteine and tuaminoheptane. Thus, the tubular dysfunction in children can be associated with various reasons: inflammatory processes in the nasopharynx and paranasal sinuses (viral and bacterial infection), allergic (exposure to various allergens). EOM may develop in all types of tubular

dysfunction in children. The adverse effects of long-term tympanostomy in chronic EOM has led to the search for alternatives. The long-term eustachian tube drainage can be regarded as this method. The anticongestive agent for rhinosinusitis can be used in children with EOM from the age of 6 years. The advantages of the drug include a direct unloading effect, minimal contraindications, restoration of nasal breathing without systemic exposure in frequently ill children, and the possibility of evacuation of thickening secretions from the nasal cavity and nasopharynx. In summary, an anticongestive agent containing acetylcysteine and tuaminoheptane can be recommended for use in paediatric otorhinolaryngological practice to treat acute and subacute rhinitis in children with EOM.

**Keywords:** anti-inflammatory drug, lymphoepithelial pharyngeal ring, dysfunction of the auditory tubes, children, drainage of the auditory tubes, tympanostomy, acetylcysteine, tuaminoheptane

**For citation:** Drozdova MV, Dvorianchikov VV, Spekov DV. Modern view on the problems of secretory otitis media in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(19):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-311>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема этиологии, патогенеза, лечения негнойных заболеваний среднего уха у детей, прежде всего экссудативного среднего отита (ЭСО), является актуальной, так как эта патология встречается в несколько раз чаще, чем у пациентов взрослого возраста. Хорошо известно, что ЭСО обусловлен прежде всего нарушением нескольких важных функций слуховой трубы – дренажной и вентиляционной.

У детей, особенно в дошкольном возрасте, гипертрофия и гиперплазия глоточной миндалины приводят к нарушению мукоцилиарного и отсасывающего механизмов, что в конечном счете нарушает дренажную функцию слуховой трубы [1]. Гипертрофия лимфоидных образований носоглотки вдоль трубных валиков и другие нарушения анатомии (расщелина мягкого и твердого неба, различные фарингокраниальные аномалии) сопровождаются механической obturацией и сужением слуховой трубы с нарушением ее вентиляционной функции. Таким образом, дисфункция слуховой трубы в детском возрасте может приводить к увеличению акустического сопротивления на низкие частоты [2]. Данный феномен воздействия на слуховую трубу в форме закрытия ее отверстия при механическом сдавливании или препятствия движению глоточного отдела в процессе открытия подтверждается эндоскопической кинематографией [3]. Возможна дисфункция слуховой трубы у грудных детей и пациентов младшей возрастной группы – до 2–3 лет. Это может быть связано со слабым мышечным аппаратом мягкого неба и хрящевого отдела слуховой трубы, ее зияющим состоянием [4]. У часто и длительно болеющих детей дошкольного возраста воспалительные и аллергические процессы в полости носа и придаточных пазухах (острые, подострые риниты, гнойные риносинуситы) способствуют развитию ЭСО [5].

Научные работы последнего десятилетия указывают на возможную взаимосвязь ЭСО с латентным течением острого гнойного неперфоративного среднего отита. Среди бактериальной флоры, которая бывает положительной у 30–70% детей с ЭСО, в секрете, полученном при проведении тимпанопункции барабанных перепонок, встречаются *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus*

*influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* [6]. По мнению некоторых авторов, в экссудате у детей с ЭСО чаще обнаруживается эндотоксин, а сам бактериальный агент при этом может отсутствовать. Таким образом, после устранения бактерий благодаря местным механизмам защиты и антибиотикотерапии в полостях среднего уха остается эндотоксин, который поддерживает патологический процесс. Авторы подтверждают это тем, что при возникновении рецидива через год после обследования установлена высокая концентрация эндотоксина в экссудате.

Благодаря совершенствованию методов обследования детей и расширению арсенала лабораторных тестов повысилась доказательная база о влиянии аллергического воспаления на дисфункцию слуховой трубы [7–13]. Проводились многочисленные исследования по изучению количества эозинофилов в носовых смывах и периферической крови, оценки кожных аллергических проб и уровня сывороточного IgE. J.M. Bernstein показал, что 24% детей младшего возраста, больных ЭСО, имеют осложнения в виде иммунологической реакции первого типа в верхних дыхательных путях [14]. A. Miglets при экспериментальном исследовании внутривенно вводил человеческую сыворотку, сенсibilизированную к пыльце полыни, далее проводил ингаляцию пыльцы непосредственно в слуховую трубу и полость среднего уха. Полученная в результате воспалительная реакция со стороны среднего уха позволила считать, что оно может быть подвержено аллергическим реакциям первого типа [15].

Однако другие исследователи считают, что такие признаки, как эозинофилия и тучные клетки, являются редкими находками в слизистой оболочке среднего уха при ЭСО [16, 17]. В литературе встречаются работы, которые свидетельствуют о нарушении функций слуховой трубы при интраназальной гистаминовой пробе [18]. Концентрация гистамина, вызывающая реакцию слизистой носа, была достоверно ниже у детей с аллергическим ринитом и ЭСО по сравнению с остальными группами. При этом авторами была обнаружена значительная гиперсекреция и отек в области устья слуховой трубы после интраназального введения гистамина с помощью эндоскопа. Исследование подтвердило, что реактивные изменения слизистой оболочки при введении гистамина достигают устья слуховой трубы, однако развитие ЭСО не всегда

бывает при аллергическом рините. Возможно, это связано с кратковременностью дисфункции, поскольку в ряде случаев симптомы аллергического ринита исчезают в течение нескольких часов [4, 19, 20]. Таким образом, можно считать, что при обострении аллергического ринита у детей появляется реакция со стороны глоточного устья слуховой трубы в виде отека и обструкции [21].

Патогенез дисфункции слуховой трубы и ЭСО активно дискутируется в доступной литературе. Благодаря экспериментальным морфологическим работам установлено, что покрывающий полости среднего уха эпителий относится к тому же эмбриональному покрытию, что и в других респираторных органах [22]. Известно, что в тимпанальной полости, носоглотке и слуховой трубе эпителий имеет цилиндрическую форму (цилиндрический реснитчатый эпителий), который является мукоцилиарным эпителием с движениями ресничек в направлении слуховой трубы. На поверхности цилиарных и бокаловидных клеток вырабатываются муцин и перилициарная жидкость, которые необходимы для колебания ресничек [23]. Доказано, что механизм мукоцилиарного клиренса способствует выведению слизи к носоглотке из полостей среднего уха благодаря дренажной функции слуховой трубы [24, 25]. Для передачи звука от барабанной перепонки к внутреннему уху важным, как известно, является наполнение воздухом полостей среднего уха [26, 27].

Вопрос о лечении тубарной дисфункции и ЭСО у детей широко освещается в доступной литературе практикующими врачами-оториноларингологами [28, 29]. При этом возможно как консервативное, так и хирургическое лечение данной патологии слуховой трубы и сопутствующих заболеваний верхних дыхательных путей. Применение местных и системных противовоспалительных средств направлено в конечном счете на эвакуацию секрета из полости среднего уха [30, 31], восстановление вентилиционной и дренажной функции слуховой трубы и нормализацию слуха.

Противовоспалительная терапия в лечении ЭСО, развившегося при рините и риносинусите, включается в различные схемы лечения [6, 32]. Препарат, содержащий ацетилцистеин и туаминогептан (Ринофлуимуцил) из группы противоконгестивных средств, хорошо зарекомендовал себя при лечении воспалительного процесса верхних дыхательных путей у детей, начиная с возраста 6 лет. Муколитическое и сосудосуживающее действие препарата является отражением фармакологических свойств действующих веществ, входящих в его состав. Так, ацетилцистеин обладает муколитической активностью за счет наличия свободной сульфгидрильной группы, которая путем разрыва дисульфидных связей гликопротеинов слизи оказывает разжижающее действие на назофарингеальный секрет [33, 34]. Туаминогептана сульфат – симпатомиметический амин, оказывает местное, а не системное воздействие, что играет важную роль в снижении интраназальной резистентности. При неэффективности консервативной терапии ЭСО рассматривается проведение хирургического вмешательства в виде

различных вариантов аденотомии и удаления секрета из барабанной полости [35, 36].

Парацентез (миринготомия) – это древний метод, известный еще со времен Гиппократов. В последующем тимпаностомия – введение трубки из различных материалов в барабанную полость – совершенствовалась. В настоящее время хирургия с использованием тимпаностомических трубок при ЭСО достигла эпидемических масштабов [37]. Следует учитывать, что при использовании трубок различных конфигураций вместе с положительным эффектом, связанным с нормализацией внутрибарабанного давления, возможны осложнения: стойкая перфорация барабанной перепонки, возникновение адгезивного процесса. Выраженность этих осложнений зависит от длительности применения трубок, их конструкции, реактивности детского организма.

Альтернативой применения тимпаностомических трубок следует считать лечение дисфункций слуховых труб методом пролонгированного дренирования слуховой трубы. Этот метод является менее травматичным, так как физиологичным способом (без повреждения барабанной перепонки) в барабанную полость вводятся лекарственные препараты. Данный метод был разработан и апробирован в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова для лечения тубарной дисфункции у взрослых пациентов с хроническим средним гнойным отитом [38].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В марте 2023 г. в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте уха, горла, носа и речи была консультирована девочка 7 лет с жалобами на чувство заложенности в ушах, периодическое понижение слуха. В течение длительного времени (более 3 лет) наблюдается с диагнозом «двусторонний ЭСО».

Из анамнеза: пациентке в возрасте 5 лет проведена эндоскопическая аденотомия, тимпаностомия барабанных полостей в 5 и 6 лет (длительность нахождения шунтов – 6 мес.). В анамнезе частые простудные заболевания (до 6–7 раз в год), сопровождающиеся ринореей и заложенностью носа. Состоит на диспансерном учете у аллерголога с диагнозом «круглогодичный аллергический ринит, поллиноз».

Для уточнения диагноза назначено рентгенологическое и аудиологическое обследование. По результатам компьютерной томографии височных костей, выполненной в аксиальной проекции с последующей реконструкцией, установлено следующее. Справа (AD): смешанная структура сосцевидного отростка височной кости с наличием отека слизистой оболочки в ячейках. Кортикальная пластинка сосцевидного отростка сохранена. Наружный слуховой проход сформирован, свободен. Латеральная стенка аттика сохранена. Тимпанальное устье слуховой трубы узкое, пневматизировано. Слуховые косточки визуализируются, расположены типично. Антрум пневматизирован. Канал лицевого нерва прослеживается на всем протяжении. Крыша барабанной полости

и антрума без деструкции. Структуры внутреннего уха дифференцируются. Окно улитки свободно. Спиральный канал улитки проходим. Костная капсула лабиринта сохранена. Слева (AS): смешанная структура сосцевидного отростка височной кости с наличием отека слизистой оболочки в ячейках. Кортикальная пластинка сосцевидного отростка сохранена. Латеропозиция сигмовидного синуса. Наружный слуховой проход сформирован, свободен. Латеральная стенка аттика сохранена. Барабанная полость субтотально заполнена патологическим содержимым мягкотканной плотности с жидкостным компонентом, которое окружает типично расположенные слуховые косточки, блокирует тимпанальное устье слуховой трубы, ниши окон преддверия лабиринта и улитки, вход в антрум. Пристеночный отек слизистой оболочки антрума. Канал лицевого нерва прослеживается на всем протяжении. Крыша барабанной полости и антрума без деструкции. Структуры внутреннего уха дифференцируются. Окно улитки свободно. Спиральный канал улитки проходим. Костная капсула лабиринта сохранена. AD et AS: внутренние слуховые проходы с четкими ровными контурами, симметричны. В зоне исследования верхнечелюстные, клиновидная пазухи, решетчатый лабиринт пневматизированы. Лобные пазухи не сформированы.

По данным лабораторных исследований (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи) все показатели находились в пределах нормальных значений.

При проведении импедансной аудиометрии зарегистрирована тимпанограмма В-типа с двух сторон: градиент пика – 0,02, статическая податливость – 0,2 мл справа и 0,3 мл слева. Акустический мышечный рефлекс отсутствовал. По данным тональной пороговой аудиометрии кондуктивная тугоухость 1-й степени с двух сторон.

При отоскопии барабанные перепонки мутные, рубцово изменены, резко втянуты.

Выставлен основной диагноз: двусторонний хронический ЭСО, тубарная дисфункция. Сопутствующий диагноз: аллергический ринит, часто болеющий ребенок.

Направлена в детское хирургическое отделение для проведения пролонгированного дренирования слуховых труб. В условиях общей анестезии под эндовидеоскопическим контролем через глоточное отверстие слуховой трубы был введен микрокатетер диаметром 1 мм из мягкого эластичного материала в барабанную полость справа и слева. В течение 3 суток через дренажную трубку в барабанную полость вводился раствор синтетического глюкокортикоида 3 раза в сутки, который оказывал местное противовоспалительное, противоаллергическое действие.

На 4-е сутки после выполнения дренирования у ребенка появились обильные слизисто-гнойные выделения в полости носа. Учитывая явления острого ринита с густым слизисто-гнойным секретом, было назначено противоконгестивное средство с ацетилцистеином и туаминогептаном. Препарат вводили в носовую полость в виде спрея с помощью специального распылителя

по 1 дозе в каждый носовой ход 3 раза в день. На 3-и сутки лечения отмечена положительная динамика – прекращение выделений из носа. Длительность лечения с использованием противоконгестивного препарата составила 7 дней.

Нарушение носового дыхания и интенсивность ринореи, по субъективной оценке, уменьшились более чем в 2 раза на 5-е сутки после начала применения местного противоконгестивного средства. По объективным данным, при передней риноскопии отмечена положительная динамика, уменьшение отека слизистой полости носа, отсутствие отделяемого в общих носовых ходах. За все время применения местного препарата с действующим веществом ацетилцистеином и туаминогептаном не было нежелательных явлений, пациентка отметила хорошую переносимость препарата.

Улучшение слуха оценивали по результату тональной пороговой аудиограммы, повышению градиента пика и статической податливости на тимпанограмме. На 10-е сутки после проведения дренирования отмечен выраженный положительный эффект – нормализация слуховой и тубарной функции по данным тональной и импедансной аудиометрии. На тимпанограмме увеличение статической податливости до 0,5 мл справа и слева, увеличение градиента пика до 0,07.

Ребенок осмотрен через 1 мес. после выписки из стационара. Сохранялся достигнутый положительный эффект: по результатам аудиометрии и акустической импедансометрии тип As с двух сторон с регистрацией акустического мышечного рефлекса. При риноскопии отсутствовало отделяемое в полости носа и отек слизистой оболочки. Рекомендовано дальнейшее наблюдение с контролем слуховой и тубарной функции через 3 мес., наблюдение аллерголога и педиатра по месту жительства.

Данный клинический пример является наглядной иллюстрацией того, что у часто болеющего ребенка 7 лет с ЭСО рецидивирующего течения могли способствовать аллергические заболевания верхних дыхательных путей. Повторное проведение тимпаностомии барабанных полостей сопровождалось образованием рубцового процесса. Именно поэтому пациентке было проведено дренирование слуховых труб без нарушения целостности барабанных перепонки. Применение противоконгестивного средства в лечении острого ринита у ребенка с ЭСО оказалось эффективным и безопасным. Благодаря разгрузочному и прямому муколитическому действию на слизистую оболочку полости носа (за счет активных компонентов ацетилцистеина и туаминогептана) удалось получить выраженную положительную динамику со стороны слуховой и тубарной функции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, тубарная дисфункция у детей может быть связана с различными причинами: воспалительными процессами в носоглотке и околоносовых пазухах (вирусная и бактериальная инфекция), аллергическими (воздействие различных аллергенов). При всех видах

тубарной дисфункции развивается ЭСО, который сопровождается в первую очередь понижением слуха. Наличие нежелательных эффектов длительной тимпаностомии при хроническом ЭСО приводит к поиску альтернативных средств. Таким методом можно считать длительное дренирование для устранения дисфункции слуховой трубы у детей.

Применение противоконгестивного средства при риносинусите у детей с ЭСО возможно с 6-летнего возраста. К преимуществам препарата следует отнести прямое разгрузочное действие, минимальные противопоказания,

восстановление носового дыхания без системного воздействия у часто болеющих детей, возможность эвакуации загустевшего секрета из полости носа и носоглотки. Следовательно, противоконгестивное средство, в состав которого входит ацетилцистеин и туаминогептан, может быть рекомендовано к применению в детской оториноларингологической практике при лечении острого и подострого ринита у детей с ЭСО.



Поступила / Received 04.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2023

Принята в печать / Accepted 19.09.2023

## Список литературы / References

1. Сотникова ЛС, Минасян ВС. Современные возможности диагностики и лечения рецидивирующих средних отитов у детей. *Российская оториноларингология*. 2016;(3):100–107. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-3-100-107>.  
Sotnikova LS, Minasyan VS. The modern possibilities of diagnostics and treatment of recurrent otitis media in children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2016;(3):100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-3-100-107>.
2. Михалевиц АЕ, Корвяков ВС, Диаб ХМ, Дайхес НА, Пашчинина ОА, Кондратчиков ДС и др. Патфизиологические механизмы отрицательного давления в полостях среднего уха вследствие дисфункции слуховой трубы. *Российская оториноларингология*. 2016;(4):47–54. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-4-47-54>.  
Mikhalevich AE, Korvyakov VS, Diab KhM, Daikhes NA, Pashchinina OA, Kondratichikov DS et al. Pathophysiological mechanisms of negative pressure in the middle ear cavity induced by eustachian tube dysfunction. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2016;(4):47–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-4-47-54>.
3. Вахрушев СГ, Кузовков ВЕ, Голофаев ДО. Наш способ микроэндоскопического исследования слуховой трубы. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):24–33. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-24-33>.  
Vakhrushev SG, Kuzovkov VE, Golofaev DO. Our method of microendoscopic examination of the auditory tube. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(1):24–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-24-33>.
4. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Surgical Management of Otitis Media with Effusion in Children*. London: RCOG Press; 2008. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51742/>.
5. Дроздова МВ, Рязанцев СВ, Быкова АВ. Новые возможности терапии экссудативного среднего отита у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(2):65–71. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-65-71>.  
Drozdova MV, Ryzantsev SV, Bykova AV. New therapeutic options for otitis media with effusion in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(2):65–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-65-71>.
6. Оспанова ДА, Жумабаев РБ. Анализ основных методик лечения экссудативного среднего отита в мировой практике. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2016;(4):470–478. Режим доступа: <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2017/01/Вестник-КазНМУ-№4-2016-3.pdf>.  
Ospanova DA, Zhumabayev RB. Management of otitis media with effusion in different countries. *Vestnik of the Kazakh National Medical University*. 2016;(4):470–478. (In Russ.) Available at: <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2017/01/Вестник-КазНМУ-№4-2016-3.pdf>.
7. Самарина ВН, Сорокина ОА. *Детские инфекционные болезни: для врачей всех специальностей*. 4-е изд. СПб.: Невский Диалект; М.: Лаборатория базовых знаний; 2007. 336 с.
8. Branco C, Monteiro D, Paço J. Predictive factors for the appearance of myringosclerosis after myringotomy with ventilation tube placement: randomized study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(1):79–84. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4194-z>.
9. Byl NN. The use of ultrasound as an enhancer for transcutaneous drug delivery: phonophoresis. *Phys Ther*. 1995;75(6):539–553. <https://doi.org/10.1093/ptj/75.6.539>.
10. Карпова ЕП, Карпычева ИЕ, Тулупов ДА. Возможности терапии экссудативного среднего отита у детей с хроническим аденоидитом. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(6):57–60. <https://doi.org/10.17116/otorino2014657-60>.  
Karpova EP, Karpucheva IE, Tulupov DA. The possibilities for the treatment of exudative otitis media in the children presenting with chronic adenoiditis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(6):57–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino2014657-60>.
11. Красильникова СВ, Елисеева ТИ, Туш ЕВ, Большова ЕВ, Кубышева НИ. Особенности локального воспаления слизистой оболочки носа у детей с бронхиальной астмой. *Российская оториноларингология*. 2020;19(3):22–30. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-22-30>.  
Krasilnikova SV, Eliseeva TI, Tush EV, Bolshova EV, Kubysheva NI. Features of local inflammation of nasal mucosa in children with bronchial asthma. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(3):22–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-22-30>.
12. Steele DW, Adam GP, Di M, Halladay CH, Balk EM, Trikalinos TA. Effectiveness of Tympanostomy Tubes for Otitis Media: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2017;139(6):e20170125. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0125>.
13. Passali D, Passali GC, Lauriello M, Romano A, Bellussi L, Passali FM. Nasal Allergy and Otitis Media: A real correlation? *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2014;14(1):e59–64. <https://doi.org/10.12816/0003337>.
14. Bernstein JM. Role of allergy in eustachian tube blockage and otitis media with effusion: a review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;114(4):562–568. <https://doi.org/10.1016/S0194-59989670247-4>.
15. Miglets A. The experimental production of allergic middle ear effusions. *Laryngoscope*. 1973;83(9):1355–1384. <https://doi.org/10.1288/00005537-197309000-00001>.
16. Boedts D, De Groote G, Van Vuchelen J. Atopic allergy and otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1984;414:108–114. <https://doi.org/10.3109/00016488409122890>.
17. Boedts MJ. Tympanic Resonance Hypothesis. *Front Neurol*. 2020;11:14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00014>.
18. Fujii M, Nakashima H, Tomozawa J, Shimazaki Y, Ohyanagi C, Kawaguchi N et al. Deficiency of n-6 polyunsaturated fatty acids is mainly responsible for atopic dermatitis-like pruritic skin inflammation in special diet-fed hairless mice. *Exp Dermatol*. 2013;22(4):272–277. <https://doi.org/10.1111/exd.12120>.
19. Pelton SI. Otolaryngology for the diagnosis of otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(6):540–543. <https://doi.org/10.1097/00006454-199806000-00032>.
20. François M. Efficacité et tolérance d'une application locale de phénoxazone et de chlorhydrate de lidocaïne (Otipax) dans les otites congestives du nourrisson et de l'enfant. *Ann Pediatr (Paris)*. 1993;40(7):481–484. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8239401/>.
21. Byeon H. The association between allergic rhinitis and otitis media: A national representative sample of in South Korean children. *Sci Rep*. 2019;9(1):1610. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38369-7>.
22. Савенко ИВ, Бобошко МЮ. *Экссудативный средний отит*. 2-е изд. СПб.: Диалог; 2020. 168 с.
23. Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Шевчик ЕА, Золотова АВ. Экссудативный средний отит – современные возможности консервативного лечения. *Российская оториноларингология*. 2014;(2):153–161. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ryyutp>.
24. Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Шевчик ЕА, Золотова АВ. Экссудативный отит – current possibilities of conservative treatment. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2014;(2):153–161. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ryyutp>.
25. Хайманова ЮВ, Косяков СЯ. Морфологические и функциональные особенности слизистой оболочки верхних дыхательных путей и среднего уха и способы их изучения. *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(3):104–109. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/3/030042-46682012328>.  
Khaymanova YuV, Kosyakov SYa. Specific morphological and functional features of the mucous membrane in the upper respiratory tract and the middle ear and the methods for their study. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;77(3):104–109. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/3/030042-46682012328>.
26. Кологривова ЕН, Плешко РИ, Щербик НВ, Староха АВ. Особенности функционирования фагоцитарного звена иммунитета у детей с аденоидитом, осложненным экссудативным средним отитом. *Иммунопатология*,

- аллергология, инфектология. 2015;(3):25–30. Режим доступа: <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?article=648>.
- Kologrivova EN, Pleshko RI, Shcherbik NV, Starokha AV. Features of the functioning of the phagocytic link of immunity in children with adenoiditis complicated by exudative otitis media. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2015;(3):25–30. (In Russ.) Available at: <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?article=648>.
26. Айзенштадт АА, Рязанцев СВ, Дроздова МВ, Шахов АВ, Богородицкая МВ, Андреева ИГ и др. Хронический экссудативный средний отит у детей: цитологические аспекты подтверждения стадий заболевания. *Российская оториноларингология*. 2019;18(4):15–21. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-15-21>.
- Aizenshtadt AA, Ryazantsev SV, Drozdova MV, Shakhov AV, Bogoroditskaya MV, Andreeva IG et al. Chronic otitis media with effusion in children: cytological aspects of confirmation of the stages of the disease. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(4):15–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-15-21>.
27. Быкова АВ, Дроздова МВ, Ларионова СН, Карелин АВ, Гарифуллин ММ. Отражение современных концепций патогенеза экссудативного среднего отита у детей в клинической практике. *Российская оториноларингология*. 2019;18(5):20–24. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-20-24>.
- Bykova AV, Drozdova MV, Lariionova SN, Karelin AV, Garifullin MM. The reflection of present-day concepts of the pathogenesis of exudative otitis media in children in clinical practice. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(5):20–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-20-24>.
28. Тарасов ДИ, Федорова УК, Быкова ВП. *Заболевания среднего уха*. М.: Медицина; 1988. 287 с.
29. Колесникова СН, Меркулова ЕП, Ядченко ЕС. Факторы риска формирования экссудата барабанной полости и его клинические особенности у взрослых. *Наука и инновации в медицине*. 2021;6(2):25–29. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2021-6-2-25-29>.
- Kolesnikova SM, Merkulova EP, Yadchenko KS. Risk factors for the formation of effusion in tympanic cavity and its clinical features in adults. *Science and Innovations in Medicine*. 2021;6(2):25–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2021-6-2-25-29>.
30. Завьялов ФН, Саликов АВ. Особенности хирургических вмешательств в носоглотке у больных с гипертрофией лимфоидной ткани и экссудативным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2011;(1):25–27. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2011/1/>.
- Zavyalov FN, Salikov AV. Peculiarities of surgical interventions in the nasopharynx of patients presenting with lymphoid tissue hypertrophy and exudative otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2011;(1):25–27. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2011/1/>.
31. Давыдов АВ, Литвак ММ. Современный подход к диагностике и лечению экссудативного среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2007;(1):54–58. Режим доступа: <https://elibrary.ru/hyxwgr>.
- Davydov AV, Litvak MM. A modern approach to the diagnosis and treatment of exudative otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2007;(1):54–58. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hyxwgr>.
32. Vanneste P, Page C. Otitis media with effusion in children: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. A review. *J Otol*. 2019;14(2):33–39. <https://doi.org/10.1016/j.joto.2019.01.005>.
33. Карпова ЕП, Буракова КЮ. Воспалительные заболевания среднего уха у детей. *Медицинский совет*. 2017;(9):65–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-65-69>.
- Karpova EP, Burlakova KYu. Inflammatory diseases of the middle ear in children. *Meditinskiy Sovet*. 2017;(9):65–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-65-69>.
34. Карпова ЕП, Буракова КЮ. Лечение воспалительной патологии носа и носоглотки у детей. *Практика педиатра*. 2019;(3):22–26. Режим доступа: <https://drive.google.com/uc?export=download&id=1LPfukpAHNHX05ulWgoUhbwb2LrkxuyWFy>.
- Karpova EP, Burlakova KYu. Treatment of inflammatory pathology of the nose and nasopharynx in children. *Paediatrician Practice*. (In Russ.) Available at: <https://drive.google.com/uc?export=download&id=1LPfukpAHNHX05ulWgoUhbwb2LrkxuyWFy>.
35. Карпова ЕП, Тулунов ДА. Лечение и профилактика обострений хронического аденоидита у детей. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2012;(3):2–5. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/lechenie\\_i\\_profilaktika\\_obostreniy\\_khronicheskogo\\_adenoidita\\_u\\_detey.html](https://umedp.ru/articles/lechenie_i_profilaktika_obostreniy_khronicheskogo_adenoidita_u_detey.html).
- Karpova EP, Tulupov DA. Treatment and prevention of exacerbations of chronic adenoiditis in children. *Effective Pharmacotherapy*. 2012;(3):2–5. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/lechenie\\_i\\_profilaktika\\_obostreniy\\_khronicheskogo\\_adenoidita\\_u\\_detey.html](https://umedp.ru/articles/lechenie_i_profilaktika_obostreniy_khronicheskogo_adenoidita_u_detey.html).
36. Кротов СЮ, Поморгайло ЕГ, Кононов АВ, Кротов ЮА. Морфологическая особенность слизистой оболочки барабанной полости при экссудативном среднем отите и ее изменения на фоне ультразвуковой региональной лимфотропной терапии. *Российская оториноларингология*. 2022;21(4):46–51. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-46-51>.
- Krotov SYu, Pomorgailo EG, Kononov AV, Krotov YuA. Morphological features of mucous membrane of tympanic cavity in exudative otitis media and its changes under ultrasound regional lymphotropic therapy. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(4):46–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-46-51>.
37. Siddiqui N, Toynton S, Mangat KS. Results of middle ear ventilation with 'Mangat' T-tubes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1997;40(2-3):91–96. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(97\)01497-3](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(97)01497-3).
38. Говорун МИ, Дворянчиков ВВ, Пажетнев АГ. Аспекты коррекции функции слуховой трубы в профилактике хронических гнойных средних отитов. *Российская оториноларингология*. 2007;(5):52–55. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ivnsb>.
- Govorun MI, Dvoryanchikov VV, Pazhetnev AG. Aspects of correcting the function of the auditory tube in the prevention of chronic suppurative otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2007;(5):52–55. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ivnsb>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Дворянчиков  
 Концепция и дизайн исследования – М.В. Дроздова  
 Написание текста – Д.В. Спеков, М.В. Дроздова  
 Сбор и обработка материала – Д.В. Спеков, М.В. Дроздова  
 Обзор литературы – Д.В. Спеков  
 Перевод на английский язык – Д.В. Спеков  
 Анализ материала – М.В. Дроздова  
 Статистическая обработка – В.В. Дворянчиков, М.В. Дроздова  
 Редактирование – В.В. Дворянчиков, М.В. Дроздова  
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Дворянчиков

## Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Dvoryanchikov  
 Study concept and design – Marina V. Drozdova  
 Text development – Dmitriy V. Spekov, Marina V. Drozdova  
 Collection and processing of material – Dmitriy V. Spekov, Marina V. Drozdova  
 Literature review – Dmitriy V. Spekov  
 Translation into English – Dmitriy V. Spekov  
 Material analysis – Marina V. Drozdova  
 Statistical processing – Vladimir V. Dvoryanchikov, Marina V. Drozdova  
 Editing – Vladimir V. Dvoryanchikov, Marina V. Drozdova  
 Approval of the final version of the article – Vladimir V. Dvoryanchikov

**Согласие пациента на публикацию:** родители пациента подписали информированное согласие на публикацию данных.

**Basic patient privacy consent:** patient's parents signed informed consent regarding publishing the data.

---

**Информация об авторах:**

**Дроздова Марина Владимировна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела верхних дыхательных путей, заведующий отделением реконструктивной хирургии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; drozdova1504@yandex.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

**Спекв Дмитрий Валерьевич**, врач-оториноларинголог отделения реконструктивной хирургии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; d.spekov@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Marina V. Drozdova**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Upper Respiratory Tract Department, Head of the Department of Reconstructive Surgery, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; drozdova1504@yandex.ru

**Vladimir V. Dvorianchikov**, 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

**Dmitriy V. Spekov**, Otorhinolaryngologist of the Department of Reconstructive Surgery, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; d.spekov@yandex.ru

# Эффективность использования препарата на основе протеината серебра при остром и обострении хронического риносинусита

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

**Г.П. Захарова**✉, <https://orcid.org/0000-0002-2316-6279>, GalinaZaharovaLOR@yandex.ru

**Н.И. Иванов**, <https://orcid.org/0000-0003-0937-5370>, Chicago\_96@mail.ru

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

## Резюме

**Введение.** Одним из важных факторов патогенеза острых и обострения хронических риносинуситов служит присутствие в полости носа условно-патогенных микроорганизмов. При этом нередко назначаемое недостаточно обоснованное и бесконтрольное применение антибиотиков приводит к развитию иммунорезистентности, что способствует недостаточной эффективности применяемых методов консервативного лечения. В данной статье рассматривается возможность применения препарата на основе протеината серебра в комплексном лечении пациентов с острым и обострением хронического риносинусита.

**Цель.** Оценить эффективность препарата на основе протеината серебра в комплексном лечении острого и обострения хронического риносинусита.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 60 взрослых пациентов обоего пола в возрасте от 20 до 50 лет. Первую группу, исследования, составили 30 пациентов (15 – с острым и 15 – с обострением хронического риносинусита). Вторую группу, сравнения, также составили 30 пациентов (15 – с острым и 15 – с обострением хронического риносинусита). Пациентам группы исследования в составе комплексного лечения назначался препарат на основе протеината серебра + деконгестанты + ирригационная терапия + топическая кортикостероидная терапия. Пациентам группы сравнения назначалась стандартная терапия: ирригационная – растворы для промывания полости носа + деконгестанты + топические кортикостероидные препараты.

**Результаты.** Сравнение данных балльных показателей повторной оценки статуса пациентов относительно сроков применения исследуемого препарата протеината серебра (Сиалор®, таблетки для приготовления раствора для местного применения, 200 мг) в составе комплексного лечения показало выраженную положительную динамику в виде быстрого купирования симптомов заболевания и выздоровления у пациентов при остром и обострении хронического риносинусита в обеих группах исследования.

**Выводы.** Сделаны выводы об эффективности и безопасности применения препарата Сиалор® на основе протеината серебра в комплексном лечении пациентов с острыми и обострением хронических риносинуситов, что позволяет рекомендовать его к широкому применению в оториноларингологической практике.

**Ключевые слова:** полость носа, условно-патогенные микроорганизмы, антибиотикорезистентность, комплексное лечение, стандартная терапия, Сиалор®

**Для цитирования:** Рязанцев СВ, Захарова ГП, Иванов НИ. Эффективность использования препарата на основе протеината серебра при остром и обострении хронического риносинусита. *Медицинский совет*. 2023;17(19):16–23. <https://doi.org/10.21518/ms2023-314>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The effectiveness of the use of the drug based on silver proteinate in acute and exacerbation of chronic rhinosinusitis

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

**Galina P. Zakharova**✉, <https://orcid.org/0000-0002-2316-6279>, GalinaZaharovaLOR@yandex.ru

**Nikita I. Ivanov**, <https://orcid.org/0000-0003-0937-5370>, Chicago\_96@mail.ru

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

## Abstract

**Introduction.** The presence of opportunistic pathogens within the nasal cavity is one of the important factors in the pathogenesis of acute rhinosinusitis and exacerbation of chronic rhinosinusitis. On top of that, the frequently prescribed ill-founded and uncontrolled use of antibiotics leads to the development of immunoresistance, which contributes to the lack of effectiveness of conservative treatments. This article discusses the therapeutic option for patients with acute rhinosinusitis and exacerbation of chronic rhinosinusitis in the form of a silver proteinate drug in the complex treatment.

**Aim.** To evaluate the effectiveness of the silver proteinate drug in the complex treatment of acute rhinosinusitis and exacerbation of chronic rhinosinusitis.

**Materials and methods.** A total of 60 adult patients of both sexes aged 20 to 50 years were included in the study. The first study group (a treatment group) included 30 patients (15 with acute rhinosinusitis and 15 with exacerbation of chronic rhinosinusitis). The second group (a comparison group) also included 30 patients (15 with acute rhinosinusitis and 15 with exacerbation of chronic rhinosinusitis). The treatment group received the silver proteinate drug + decongestants + irrigation therapy + topical corticosteroid therapy as part of the complex treatment. The comparison group received standard therapy: irrigation therapy (solutions to rinse nasal cavities) + decongestants + topical corticosteroid drugs.

**Results.** Comparative analysis of re-assessment scores for the patients' status against the timing of use of the silver proteinate drug (Sialor®, tablets for solution for topical use, 200 mg) in the complex treatment showed pronounced improvement in the form of rapid relief of symptoms of the disease and recovery in patients with acute rhinosinusitis and exacerbation of chronic rhinosinusitis in both study groups.

**Conclusion.** This brings us to the conclusion about the effectiveness and safety of the silver proteinate drug Sialor® in the complex treatment of patients with acute rhinosinusitis and exacerbation of chronic rhinosinusitis, which allows us to recommend it for widespread use in otorhinolaryngological practice.

**Keywords:** nasal cavity, opportunistic pathogens, antibiotic resistance, complex treatment, standard therapy, Sialor®

**For citation:** Ryazantsev SV, Zakharova GP, Ivanov NI. The effectiveness of the use of the drug based on silver proteinate in acute and exacerbation of chronic rhinosinusitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(19):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-314>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы лечения воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух в значительной мере связана с нарастающей в мире резистентностью к антибиотикам, что приводит к недостаточной эффективности лечения, частоте рецидивов заболевания. В связи с этим в настоящее время особую актуальность представляет разработка методов лечения воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух с использованием альтернативных стандартным антибиотикам препаратов. Известно, что наиболее распространенными во всем мире причинами острого ринита и риносинусита служат респираторные вирусные инфекции [1–4]. Наиболее распространенными возбудителями острого ринита в настоящее время являются вирусы (риновирусы, аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа). Запущенный вирусами длительный воспалительный процесс в полости носа и околоносовых пазухах приводит к размножению бактерий, что в дальнейшем способствует переходу острого вирусного риносинусита в бактериальный ринит и риносинусит. При этом, как правило, возбудителями острого бактериального ринита или риносинусита является условно-патогенная микрофлора, реже – *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* [5–8]. При вирусном воспалении в полости носа в большинстве случаев процесс затрагивает и околоносовые пазухи [9]. В соответствии с клиническими рекомендациями препаратами выбора при остром рините являются в первую очередь интраназальные деконгестанты [10]. Деконгестанты – группа препаратов, направленная на купирование отека слизистой оболочки полости носа, приводящее к быстрому восстановлению дыхания, сохранению вентиляции, дренирования околоносовых пазух и профилактике осложнений. В то же время длительное применение последних может

быть недостаточным и сопровождаться побочными эффектами в виде угнетения секреторной функции, микроциркуляции и мукоцилиарного транспорта, развития субатрофии слизистой оболочки, ощущения жжения, сухости в полости носа и носоглотки [11], синдрома «рикошета» (rebound-syndrome), нарушения вегетативной регуляции сосудов с развитием «медикаментозного» ринита. Кроме того, консервативное лечение острого риносинусита, как правило, включает ирригационную терапию, использование местных антисептических и антибактериальных препаратов, топических кортикостероидов, муколитических препаратов. Необходимость назначения системных антибактериальных препаратов при вирусной стадии острого воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазух дискутируется. Выбор тактики лечения зависит от выраженности, тяжести, клинических проявлений воспалительного процесса. При этом в комплексном лечении острых воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух легкой степени тяжести антибактериальные препараты применяются далеко не во всех случаях заболевания [12–19]. На современном этапе в связи с ростом антибиотикорезистентности возникла тенденция к ограничению показаний для назначения антибактериальных препаратов при различных заболеваниях [11, 20, 21]. В настоящее время популярность представляют препараты на основе протеината серебра, которые показывают высокую антибактериальную активность и способность усиливать действие некоторых антибиотиков, что показано в ряде экспериментов J. Kim et al. и J. Morones-Ramirez et al. [1, 22, 23]. Серебра протеинат активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и др.) [1, 23].

В отечественной медицине накоплен достаточный опыт применения раствора протеината серебра

в клинической оториноларингологической практике. Широкий спектр антисептического действия препарата обусловлен способностью ионов серебра подавлять размножение различных бактерий, а также тем, что серебра протеинат образует пленку, которая уменьшает адгезию бактерий на слизистую оболочку полости носа, что в свою очередь способствует быстрой регенерации ткани<sup>1</sup> [24–26].

Препараты на основе протеината серебра выпускались в большинстве случаев аптеками, однако недостатком данных препаратов служит короткий срок годности (10 дней). Стандартизировать и выпускать в промышленных масштабах протеинат серебра впервые удалось российской компании Renewal («ПФК Обновление»). Для этого фармпредприятие разработало и внедрило стабильную таблетированную форму протеината серебра [1]. Благодаря этой разработке протеинат серебра теперь можно купить в большинстве аптеки России. В настоящее время доступен для приобретения оригинальный препарат на основе протеината серебра Сиалор в виде таблеток для приготовления раствора для местного применения, 200 мг, производимый компанией АО «ПФК Обновление».

Препарат прошел все клинические испытания и исследования на различных клинических базах. Серебра протеинат в сухом виде имеет длительный срок годности, что было обеспечено при создании данного препарата, который состоит из таблетки и растворителя для приготовления раствора для местного применения, срок годности данного препарата в готовом виде составляет 30 дней<sup>2</sup>. Препарат Сиалор® не вызывает привыкания. Основной компонент препарата – раствор протеината серебра обладает противовоспалительным и антисептическим действием [27].

Преимущества применения препарата на основе протеината серебра в комплексной терапии синуситов включают [21, 28]:

- отсутствие привыкания;
- возможность использовать совместно при комплексном лечении антибиотиками;
- возможность использовать совместно с деконгестантами;
- высокую антибактериальную активность без нарушения микробиоты полости носа;
- сочетание с применением любых топических и системных препаратов.

**Цель исследования** – оценить эффективность препарата на основе протеината серебра в комплексном лечении острого и обострении хронического риносинусита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 взрослых пациентов обоего пола в возрасте от 20 до 50 лет – из их 30 пациентов с диагнозом «острый отечно-катаральный риносинусит», 30 пациентов с диагнозом «обострение хронического катарального риносинусита». В 1-ю группу, исследования, вошли 30 пациентов (15 – с острым и 15 – с обострением хронического риносинусита), в 2-ю, сравнения, – тоже 30 пациентов (15 – с острым и 15 – с обострением хронического риносинусита). По данным анамнеза, длительность заболевания от начала острого и обострения хронического катарального риносинусита не превышала 5 дней. Каждому пациенту назначалось обследование для исключения сопутствующего патологического процесса в носоглотке и околоносовых пазухах (эндоскопическое обследование полости носа и носоглотки, компьютерная томография околоносовых пазух). Пациентам группы исследования в составе комплексного лечения назначался препарат на основе протеината серебра (Сиалор®, таблетки для приготовления раствора для местного применения, 200 мг) + деконгестанты + ирригационная терапия + топическая кортикостероидная терапия. Пациентам группы сравнения назначалась стандартная терапия: ирригационная – растворы для промывания полости носа + деконгестанты + топические кортикостероидные препараты. Оценка эффективности лечения проводилась на основании анализа динамики состояния пациентов с учетом степени выраженности субъективных симптомов заболевания и объективных данных осмотра лор-органов, включая компьютерную томографию околоносовых пазух до и после лечения.

Исследуемый препарат – Сиалор®, таблетки для приготовления раствора для местного применения, 200 мг – создан на основе протеината серебра. Препарат использован нами в комплексном лечении заболеваний полости носа (острый катаральный риносинусит и обострение хронического катарального риносинусита) в первой группе пациентов. Препарат назначался местно в виде приготовленного 2%-ного раствора протеината серебра, интраназально после промывания полости носа изотоническим раствором морской соли по 2–3 капли в каждый носовой ход три раза в день 12 дней.

## ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Оценка состояния пациента проводилась трижды: при первичном осмотре, на 5-е и 10-е сут. после назначения лечения. На каждом визите врачом-оториноларингологом оценивались выраженность и длительность основных клинических симптомов заболевания. В течение трех визитов к оториноларингологу регистрировалась интенсивность следующих субъективных проявлений острого и обострения хронического риносинусита:

- общее недомогание;
- повышение температуры тела;
- наличие и интенсивность головных болей;
- давление и распирающие ощущения в проекции околоносовых пазух;
- степень затруднения носового дыхания;

<sup>1</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата Сиалор® для медицинского применения. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=025836fd-c10a-4e2a-9ab6-622f1c11c7d2&nt=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=025836fd-c10a-4e2a-9ab6-622f1c11c7d2&nt=;); Шагинян ИА, Чернуха МИО. Изучение антибактериальной активности in vitro препарата серебра протеинат для приготовления раствора для местного применения в виде 2% водного раствора в отношении основных бактериальных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей. Отчет №59.14.1488-02. 2014.

<sup>2</sup> Реестр разрешений на проведение клинических исследований препарата Сиалор®. Режим доступа: [http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermitReg.aspx?PermYear=0&DateInc=andNumInc=andDateBeg=andDateEnd=andProtocol=andRegNm=andStatement=andProNum=andCiStatementCh=andQualifier=andCiPhase=andRangeOfApp=andTorg=andLFDos=andProducer=andResearcher=andSponsorCountry=andMedBaseCount=andCiType=andPatientCount=andOrgDocOut=andStatus=andNotInReg=0andAll=0andPageSize=8andorder=date\\_permandorderType=descandpagenum=1.](http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermitReg.aspx?PermYear=0&DateInc=andNumInc=andDateBeg=andDateEnd=andProtocol=andRegNm=andStatement=andProNum=andCiStatementCh=andQualifier=andCiPhase=andRangeOfApp=andTorg=andLFDos=andProducer=andResearcher=andSponsorCountry=andMedBaseCount=andCiType=andPatientCount=andOrgDocOut=andStatus=andNotInReg=0andAll=0andPageSize=8andorder=date_permandorderType=descandpagenum=1.)

- количество и характер отделяемого из носа;
- наличие дискомфорта в полости носа (чиханье, зуд, раздражение)
- нарушение обоняния;
- степень нарушения качества жизни;
- выраженность першения, сухости в гортань;
- выраженность кашля.

Степень выраженности данных субъективных симптомов оценивалась по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Объективная оценка состояния слизистой оболочки полости носа и выраженности воспалительного процесса в околоносовых пазухах проводилась по результатам риноскопии в течение периода клинического наблюдения, данным компьютерной томографии околоносовых пазух.

На первичном визите к оториноларингологу осуществлялись: оценка жалоб с использованием ВАШ, сбор анамнеза (аллергические реакции, перенесенные заболевания). Далее проводилась клиническая оценка состояния пациента, оториноларингологический осмотр, оценка результатов дополнительных методов обследования, постановка диагноза и назначение консервативного лечения.

На втором визите пациента, который назначался на 5-й день от начала лечения, проводилась оценка жалоб с использованием ВАШ, клиническая оценка состояния больного, оториноларингологический осмотр и оценивалась терапевтическая эффективность и переносимость исследуемого препарата.

При заключительном визите на 10-й день начала лечения проводилась оценка жалоб пациента с использованием ВАШ, клиническая оценка состояния больного с осмотром лор-органов, результатов компьютерной томографии околоносовых пазух, выявлялась переносимость, безопасность и терапевтический эффект применения препарата.

После каждого визита пациента исследователем фиксировались результаты клинической динамики в дневнике клинического наблюдения.

Оценка эффекта лечения при повторных измерениях проводилась за счет сравнительной статистической оценки суммы результатов клинического наблюдения и баллов дневников пациентов. Выявление различий в субъективном и объективном статусах пациентов на фоне исследуемой терапии проводилось с использованием непараметрического критерия  $\chi^2(2)$  Friedman.

Результаты клинической динамики на основании риноскопии при каждом визите фиксировались в дневнике клинического наблюдения пациента в баллах (табл.).

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

В исследовании использовался метод статистической обработки данных путем суммирования баллов при первичном обращении к лор-врачу и суммировании баллов при последующих повторных обращениях. Выявление разницы в баллах между первичным и повторными приемами свидетельствовало об эффективности проводимого лечения. Статистическая обработка проводилась

- **Таблица.** Дневник клинического наблюдения пациента
- **Table.** Diary of clinical observation of the patient

| Признак                                                                                | Интенсивность каждого признака                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Степень затруднения носового дыхания                                                   | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2<br><input type="checkbox"/> 3<br><input type="checkbox"/> 4                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• нормальное дыхание (свободное)</li> <li>• умеренное затруднение</li> <li>• выраженное затруднение</li> <li>• отсутствие носового дыхания</li> </ul>                |
| Количество выделений из носа                                                           | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2<br><input type="checkbox"/> 3<br><input type="checkbox"/> 4                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствие выделений</li> <li>• незначительное количество выделений</li> <li>• умеренные выделения</li> <li>• обильные выделения</li> </ul>                        |
| Характер отделяемого из полости носа                                                   | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2<br><input type="checkbox"/> 3<br><input type="checkbox"/> 4                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• прозрачный</li> <li>• слизистый</li> <li>• слизисто-гнойный</li> <li>• гнойный</li> </ul>                                                                          |
| Цвет слизистой оболочки полости носа                                                   | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2<br><input type="checkbox"/> 3<br><input type="checkbox"/> 4                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• бледно-розовый</li> <li>• розовый</li> <li>• красный</li> <li>• синюшный</li> </ul>                                                                                |
| Наличие и степень отека слизистой оболочки полости носа                                | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2<br><input type="checkbox"/> 3<br><input type="checkbox"/> 4<br><input type="checkbox"/> 5 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• нет</li> <li>• слабый</li> <li>• умеренный</li> <li>• выраженный</li> <li>• тотальный</li> </ul>                                                                   |
| Проходимость носовых ходов и наличие отделяемого в полости носа при визуальном осмотре | <input type="checkbox"/> 1<br><input type="checkbox"/> 2<br><input type="checkbox"/> 3<br><input type="checkbox"/> 4                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• свободные</li> <li>• нет отделяемого, умеренно сужены</li> <li>• умеренное отделяемое, выражено сужены</li> <li>• значительное отделяемое, нет просвета</li> </ul> |

с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22. При проверке по критерию Шапиро – Уилка количественных данных их распределение не соответствовало нормальному, поэтому для описательной статистики использовались показатели медианы (Me). Для описания аналитической – методы непараметрической статистики с использованием критериев Фридмана и Вилкоксона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты обеих групп исследования и сравнения прошли курс назначенного лечения и наблюдения в соответствии с установленным протоколом. При этом всеми пациентами была отмечена удовлетворительная переносимость препарата и отсутствие нежелательных явлений при местном применении раствора протеината серебра. Использование в комплексном лечении пациентов с диагнозом «острый и обострение хронического риносинусита» 2%-ного готового раствора протеината серебра (Сиалор®) выявило наличие у них статистически значимой положительной динамики субъективного и объективного статуса по сравнению с пациентами группы сравнения, получавшими стандартное лечение.

В процессе лечения улучшение показателей в обеих группах проявлялось в уменьшении их балльных значений одновременно как субъективных, так и объективных показателей. При этом динамическая оценка субъективных жалоб пациентов по 10-балльной ВАШ показала статистически более выраженную положительную

динамику со стороны ринологических симптомов и качества жизни в группе пациентов с острым и обострением хронического катарального риносинусита, получавших в составе комплексного лечения 2%-ный готовый раствор протеината серебра (Сиалор®) в виде закапывания в нос. Улучшение было зарегистрировано уже ко второму визиту у всех 100% пациентов в группе исследования с острым риносинуситом и у 70% пациентов с обострением хронического риносинусита. В группе сравнения у пациентов, получавших стандартное лечение, улучшение ко второму визиту было зарегистрировано у меньшего количества пациентов (80% пациентов с острым риносинуситом и 60% с обострением хронического риносинусита). На фоне купирования субъективных симптомов и улучшения общего самочувствия была зарегистрирована статистически значимая положительная динамика объективных показателей клинического состояния пациентов по данным осмотра оториноларинголога на втором посещении. Однако в 1-й группе – исследования, в которой применялась комплексная терапия с применением препарата на основе протеината серебра у пациентов, получавших в составе комплексного лечения 2%-ный готовый раствор протеината серебра (Сиалор®) в виде закапывания в нос, отмечалась более выраженная положительная динамика. Так, на 5-й день лечения у пациентов 1-й группы (исследования) при передней риноскопии отмечалось значительное уменьшение реактивных явлений в полости носа, количества отделяемого и изменение его характера в виде перехода от гнойного к слизистому. В 2-й группе (сравнения) сохранялись умеренные реактивные явления и незначительное гнойное отделяемое в полости носа. Побочное действие со стороны исследуемого препарата не было отмечено ни одним из обследуемых пациентов.

По завершении курса лечения пациенты как с острым, так и с обострением хронического риносинусита в обеих группах отмечали улучшение самочувствия и купирование основных клинических проявлений заболевания.

Статистически была зарегистрирована динамика более быстрого купирования клинических симптомов и полное выздоровление большинства пациентов в 1-й подгруппе исследования в сравнении со 2-й группой после проведенного курса лечения.

По окончании курса лечения пациенты отмечали значительное улучшение носового дыхания по сравнению с исходным до лечения. Побочное действие со стороны исследуемого препарата не было отмечено ни одним из обследуемых пациентов.

Статистически была зарегистрирована динамика улучшения носового дыхания после проведенного курса лечения.

Так, степень затруднения носового дыхания до проведенного лечения у всех 60 пациентов в среднем составляла 3,5 балла, в то время как после 10-дневного курса лечения у пациентов 1-й группы при остром катаральном риносинусите снизилась до 1,0, при обострении хронического риносинусита – до 1,4, что в разнице, соответственно, составляет целых 2,5 и 2,1 балла.

У пациентов 2-й группы степень затруднения носового дыхания после 10-дневного курса лечения снизилась при остром и обострении хронического риносинусита, соответственно, до 1,5 и 2,0 балла, что в разнице составило 2,0 и 1,5 балла. При переводе в процентное соотношение (1 балл – это свободное дыхание, соответственно, 0% – отсутствие обтурации, 4 балла – это полное отсутствие носового дыхания, 100% – тотальная обтурация). Следовательно, степень затруднения дыхания снизилась после лечения в группе исследования: при остром риносинусите – с 87,5 до 0%, при обострении хронического риносинусита – до 10% и, соответственно, в группе сравнения с 87,5 до 12% при остром и до 50% при обострении хронического риносинусита. Полученные результаты свидетельствуют о более полном восстановлении носового дыхания у пациентов, получавших в составе лечения 2%-ный готовый раствор протеината серебра (Сиалор®, таблетки для приготовления раствора, 200 мг). При этом лучшие показатели эффективности наблюдались при остром риносинусите, чем при обострении хронического.

Количество выделений при первичном посещении в баллах у 60 пациентов составляло 3,5. После курса лечения у пациентов 1-й группы количество выделений из носа при остром риносинусите составило 1,4, при обострении хронического риносинусита – 2,0, что в разнице составило, соответственно, 2,1 и 1,5 балла. У пациентов 2-й группы количество выделений из носа после курса лечения при остром и обострении хронического риносинусита составило, соответственно, 2,0 и 2,5, что в разнице составило 1,5 и 1,0 балла.

Отечность слизистой оболочки у пациентов 1-й группы уменьшилась с 4 баллов (до лечения) при остром риносинусите и обострении хронического риносинусита, соответственно, до 1,0 и 2,0 балла, что в разнице составляет 3 и 2,0 балла соответственно. У пациентов 2-й группы отечность слизистой оболочки после лечения уменьшилась при остром и обострении хронического риносинусита, соответственно, до 2,0 и 2,5 балла, что в разнице составляет 2,0 и 1,5 балла.

Приведенные выше результаты свидетельствуют, что более выраженные показатели купирования воспалительного процесса после курса лечения в виде улучшения носового дыхания, снижения выделений из полости носа, уменьшения отечности носовых ходов представлены в 1-й группе исследования в сравнении со 2-й группой сравнения. При этом при остром катаральном риносинусите в сравнении с обострением хронического катарального риносинусита эффективность лечения также была более высокая в обеих обследованных группах.

По окончании курса лечения у пациентов 1-й группы с применением препарата на основе протеината серебра (Сиалор®, таблетки для приготовления раствора, 200 мг) все воспалительные явления были полностью купированы, у 2-й группы пациентов по окончании курса лечения в ряде случаев наблюдались остаточные реактивные явления, что в дальнейшем требовало коррекции лечения с помощью продления курса топических

глюкокортикостероидов до 1 мес. у пациентов с острым риносинуситом и до 2–3 мес. у пациентов с хроническим риносинуситом.

Таким образом, в результате комплексного лечения пациентов с острым и обострением хронического риносинусита была отмечена положительная динамика клинической картины заболевания в обеих группах исследования, более выраженная и статистически подтвержденная в группе с использованием в составе комплексного лечения препарата на основе протеината серебра (Сиалор®, таблетки для приготовления раствора, 200 мг). Кроме того, у пациентов с острым катаральным риносинуситом наблюдалось более выраженное и быстрое купирование воспалительного процесса по сравнению с пациентами с обострением хронического воспалительного процесса в обеих группах.

В течение периода клинического наблюдения нежелательные явления не регистрировались.

Подтверждена безопасность данного препарата, что свидетельствует об отсутствии побочных проявлений и жалоб у пациентов.

## ВЫВОДЫ

Полученные результаты комплексного лечения пациентов с острым и обострением хронического риносинусита с использованием препарата на основе протеината серебра свидетельствуют о выраженной субъективной и объективной положительной динамике в виде купирования клинической симптоматики, восстановления

свободного носового дыхания на основе стихания воспалительного процесса слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, сопровождающегося восстановлением функционального состояния слизистой оболочки полости носа, при этом сохраняя естественный микробиом полости носа. Высокая эффективность применения препарата в комплексном лечении воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух доказана ускорением, увеличением, пролонгированием эффекта лечения, отсутствием привыкания у пациентов к данному препарату, совместимостью с сосудосуживающими и антибактериальными препаратами, что способствует более быстрому и полному выздоровлению пациентов с достижением ими длительной ремиссии. Так, в результате проведенного нами лечения у пациентов 1-й группы, где применялся препарат на основе протеината серебра, не требовалась дополнительная коррекция терапии в отличие от 2-й группы пациентов, где в ряде случаев требовалось дополнительное назначение интраназальных глюкокортикостероидов. Высокая эффективность и безопасность препарата на основе протеината серебра для местного применения Сиалор®, обнаруженные и статистически подтвержденные в исследовании, позволяют рекомендовать его для широкого использования в оториноларингологической практике при комплексном лечении пациентов с острыми и обострениями хронических риносинуситов.



Поступила / Received 07.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2023

Принята в печать / Accepted 25.09.2023

## Список литературы / References

1. Крюков АИ, Царапкин ГЮ, Товмасын АС, Горюева ЕВ, Вершинина ЕА. Применение местных антимикробных средств в комплексном лечении патологии верхних дыхательных путей. *ПМЖ*. 2020;(5):32–36. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Primenenie\\_mestnyh\\_antimikrobnih\\_sredstv\\_v\\_kompleksnom\\_lechenii\\_patologii\\_verhnyh\\_dyhatelynyh\\_putey](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Primenenie_mestnyh_antimikrobnih_sredstv_v_kompleksnom_lechenii_patologii_verhnyh_dyhatelynyh_putey). Kryukov AI, Tsarapkin GYu, Tovmasyan AS, Gorovaya EV, Vershinina EA. 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\\_mestnyh\\_antimikrobnih\\_sredstv\\_v\\_kompleksnom\\_lechenii\\_patologii\\_verhnyh\\_dyhatelynyh\\_putey](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Primenenie_mestnyh_antimikrobnih_sredstv_v_kompleksnom_lechenii_patologii_verhnyh_dyhatelynyh_putey).
2. Будковская МА, Артемьева ЕС. 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>. Budkovskaya MA, Artemyeva ES. 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>.
3. Шиленкова ВВ, Федосеева ОВ. Носовой цикл и риносинусит: новый взгляд на проблему. *Российская оториноларингология*. 2019;18(2):70–76. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-70-76>. Shilenkova VV, Fedoseeva OV. Nasal cycle and rhinosinusitis: a new look at the problem. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(2):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-70-76>.
4. Золотарева МА, Назарук ЕИ. 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>. Zolotareva MA, Nazaruk EI. 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>.
5. Кривопапов АА, Мороз НВ, Артюшкин СА, Шамкина ПА, Захарова ГП. Оценка распространенности хронического риносинусита. *Российская оториноларингология*. 2022;21(5):91–98. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-91-98>. Krivopalov AA, Moroz NV, Artyushkin SA, Shamkina PA, Zakharova GP. Assessment of prevalence of chronic rhinosinusitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(5):91–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-91-98>.
6. Карпищенко СА, Фаталиева АФ. Современная концепция лечения острого риносинусита. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;9(11):93–96. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennaya\\_koncepciya\\_lecheniya\\_ostrogo\\_rinosinusita](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennaya_koncepciya_lecheniya_ostrogo_rinosinusita). Karpishchenko SA, Fatalieva AF. Modern concept of acute rhinosinusitis treatment. *RMJ. Medical Review*. 2019;9(11):93–96. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennaya\\_koncepciya\\_lecheniya\\_ostrogo\\_rinosinusita](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennaya_koncepciya_lecheniya_ostrogo_rinosinusita).
7. Накатис ЯА, Рымша МА. Профилактика и лечение ринитов – профилактика синуситов и отитов у детей. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2015;21(3):70–71. Режим доступа: <https://drive.google.com/file/d/135-zlk6PKgmPVj3x3LUpndBFYLLV-hVP/view>. Nakatis YaA, Rymsha MA. Prevention and treatment of rhinitis – prevention of sinusitis and otitis media in children. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2015;21(3):70–71. (In Russ.) Available at: <https://drive.google.com/file/d/135-zlk6PKgmPVj3x3LUpndBFYLLV-hVP/view>.
8. Карпищенко СА, Болоньева ЕВ, Мушников ЮВ. Передняя активная риноманометрия как метод оценки эффективности лечения пациентов ринологического профиля. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016;22(2):20–25. Режим доступа: [https://drive.google.com/file/d/1lISjY4zDJWN\\_U8HYpq4rCBiKAK6ug9xz/view](https://drive.google.com/file/d/1lISjY4zDJWN_U8HYpq4rCBiKAK6ug9xz/view). Karpishchenko SA, Bolozneva EV, Mushnikova YuV. Active anterior rhinomanometry, as an approach for measuring the efficiency of treatment of patients with rhinological pathology. *Folia Otorhinolaryngologiae et*

- Pathologiae Respiratoriae*. 2016;22(2):20–25 (In Russ.) Available at: [https://drive.google.com/file/d/1iSJY4zDJWN\\_U8Hnpq4rCBIKAK6ug9xz/view](https://drive.google.com/file/d/1iSJY4zDJWN_U8Hnpq4rCBIKAK6ug9xz/view).
9. Свистушкин ВМ, Шевчик ЕА. Острый риносинусит – современный взгляд на проблему. *РМЖ*. 2014;(9):643–646. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/data/articles/Image/t22/n9/RMJ\\_22\\_9\\_2014.pdf](https://www.rmj.ru/data/articles/Image/t22/n9/RMJ_22_9_2014.pdf). Svistushkin VM, Shevchik EA. Acute rhinosinusitis is a modern view of the problem. *RMJ*. 2014;(9):643–646. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/data/articles/Image/t22/n9/RMJ\\_22\\_9\\_2014.pdf](https://www.rmj.ru/data/articles/Image/t22/n9/RMJ_22_9_2014.pdf).
  10. Волчкова ЕВ, Герасимов СГ, Ордова СН, Слепцова СС, Кравченко ИЭ, Фазылов ВХ. Острые респираторные инфекции у взрослых: клинические рекомендации. 2014. 69 с. Режим доступа: [https://obzdrav.volgograd.ru/docs/My%20Folder/ORVI\\_u\\_vzroslykh.pdf?ysclid=lmq3slgxm31250048\\_](https://obzdrav.volgograd.ru/docs/My%20Folder/ORVI_u_vzroslykh.pdf?ysclid=lmq3slgxm31250048_).
  11. Brook I. Effects of exposure to smoking on the microbial flora of children and their parents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(5):447–450. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.01.006>.
  12. Лопатин АС, Овчинников АЮ, Свистушкин ВМ, Никифорова ГН. Топические препараты для лечения острого и хронического ринита. *Consilium Medicum*. 2003;5(4):219–222. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91611>. Lopatin AS, Ovchinnikov AY, Svistushkin VM, Nikiforova GN. Topical drugs for the treatment of acute and chronic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2003;5(4):219–222. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91611>.
  13. Гаращенко ТИ, Тарасова ГД, Юнусов АС, Тулина АС, Гаращенко МВ. Поствирусный риносинусит у детей: возможности топической монотерапии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(1):110–117. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-110-117>. Garashchenko TI, Tarasova GD, Yunusov AS, Tulina AS, Garashchenko MV. Postviral rhinosinusitis in children: the possibilities of topical monotherapy. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(1):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-110-117>.
  14. Рязанцев СВ, Павлова СС. 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 SV, Pavlova SS. 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>.
  15. Гуров АВ, Юшкина МА. Возможности местной терапии гнойно-воспалительных заболеваний полости носа. *РМЖ*. 2017;(6):410–413. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti\\_mestnoy\\_terapii\\_gnoyno-vozpallitelnyh\\_zabolevaniy\\_polosti\\_nosa](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_mestnoy_terapii_gnoyno-vozpallitelnyh_zabolevaniy_polosti_nosa). Gurov AV, Yushkina MA. The opportunities of local therapy of pyoinflammatory diseases of the nasal cavity. *RMJ*. 2017;(6):410–413. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti\\_mestnoy\\_terapii\\_gnoyno-vozpallitelnyh\\_zabolevaniy\\_polosti\\_nosa](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_mestnoy_terapii_gnoyno-vozpallitelnyh_zabolevaniy_polosti_nosa).
  16. Алексеенко СИ, Дворянчиков ВВ, Артюшкин СА, Барашкова СВ, Аникин ИА, Исаченко ВС. Взаимосвязь между нарушениями цилиарного аппарата эпителия слизистой оболочки носа и тяжестью синусональной патологии у детей с хроническим риносинуситом. *Российская оториноларингология*. 2022;21(1):8–18. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-8-18>. Alekseenko SI, Dvoryanchikov VV, Artyushkin SA, Barashkova SV, Anikin IA, Isachenko VS. Relationship between disorders of ciliary apparatus of epithelium of nasal mucosa and severity of sinonasal pathology in children with chronic rhinosinusitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(1):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-8-18>.
  17. Лавренова ГВ, Гаскова ПИ, Оганян КА. Ирригационная терапия как базисный метод профилактики старения слизистой оболочки полости носа. *Российская оториноларингология*. 2022;21(4):135–140. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-135-140>. Lavrenova GV, Gas'kova PI, Oganyan KA. Irrigation therapy as basic method for preventing aging of nasal mucosa. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(4):135–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-135-140>.
  18. Боджоков АА, Поляков ДП, Дегтярева ДВ. Современные методы лечения хронического риносинусита у детей. *Российская оториноларингология*. 2023;22(1):74–78. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-74-78>. Bodzhokov AA, Polyakov DP, Degtyareva DV. Modern methods of treatment of chronic rhinosinusitis in children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2023;22(1):74–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-74-78>.
  19. Данилова ЕИ, Трусова ОЮ. Эффективность применения комбинированной терапии острого риносинусита у детей. *Медицинский совет*. 2018;(17):84–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-118-123>. Danilova EI, Trusova OYu. Effectiveness of combined therapy of acute rhinosinusitis in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(17):84–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-118-123>.
  20. Brochado AR, Telzerow A, Bobonis J. Species-specific activity of antibacterial drug combinations. *Nature*. 2018;559(7713):259–263. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0278-9>.
  21. Principi N, Esposito S. New insights into pediatric rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(Suppl. 18):7–9. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00623.x>.
  22. Morones-Ramirez JR, Winkler JA, Spina CS, Collins JJ. Silver enhances antibiotic activity against gram-negative bacteria. *Sci Transl Med*. 2013;5:1–11. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006276>.
  23. Kim J, Pitts B, Stewart PS, Camper A, Yoon J. Comparison of the antimicrobial effects of chlorine, silver ion, and tobramycin on biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1446–1453. <https://doi.org/10.1128/AAC.00054-07>.
  24. Костылева ПН, Бурмистров ВА. Сравнительное изучение бактерицидной активности препаратов коллоидного серебра. В: *Серебро и высунут в медицине: материалы научно-практической конференции с международным участием. Новосибирск, 25–26 февраля 2005 г.* Новосибирск: Сиб. ун-т потреб. кооп.; 2005. 310 с. Режим доступа: [http://vector-vita.narod.ru/Documents/2005/SerebroVismut2005\\_09.pdf](http://vector-vita.narod.ru/Documents/2005/SerebroVismut2005_09.pdf).
  25. Савватеева ДМ. Место антисептических препаратов в лечении пациентов с острыми инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей. *РМЖ*. 2015;(6):336–338. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mesto\\_antisepticheskikh\\_preparatov\\_v\\_lechenii\\_pacientov\\_s\\_ostrymi\\_infekcionnymi\\_zabolevaniyami\\_verhnykh\\_dyhatelnykh\\_putey](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mesto_antisepticheskikh_preparatov_v_lechenii_pacientov_s_ostrymi_infekcionnymi_zabolevaniyami_verhnykh_dyhatelnykh_putey). Savvateeva DM. The place of antiseptic drugs in the treatment of patients with acute infectious diseases of the upper respiratory tract. *RMJ*. 2015;(6):336–338 (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mesto\\_antisepticheskikh\\_preparatov\\_v\\_lechenii\\_pacientov\\_s\\_ostrymi\\_infekcionnymi\\_zabolevaniyami\\_verhnykh\\_dyhatelnykh\\_putey](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mesto_antisepticheskikh_preparatov_v_lechenii_pacientov_s_ostrymi_infekcionnymi_zabolevaniyami_verhnykh_dyhatelnykh_putey).
  26. Бабенко ГА. О применении микроэлемента серебра в медицине. *Микроэлементы в медицине*. 1977;(7):3–8. Babenko GA. On the use of the silver microelement in medicine. *Trace Elements in Medicine*. 1977;(7):3–8. (In Russ.)
  27. Еремеева КВ, Петрова ЕИ, Свистушкин ВМ. 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](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Proteinat_serebra_v_LOR-praktike_novoe_eto_horoshozabytoe_staroe). Eremeeva KV, Petrova EI, Svistushkin VM. 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](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Proteinat_serebra_v_LOR-praktike_novoe_eto_horoshozabytoe_staroe).
  28. Хрусталева ЕВ, Педдер ВВ. Возможности применения протеината серебра в комплексной терапии риносинуситов. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;2(2):54–58. Режим доступа: [https://www.rusmedreview.com/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti\\_primeneniya\\_proteinata\\_serebra\\_v\\_kompleksnoy\\_terapii\\_rinosinitov](https://www.rusmedreview.com/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_primeneniya_proteinata_serebra_v_kompleksnoy_terapii_rinosinitov). Khrustaleva EV, Pedder VV. Possibilities of using silver proteinate in the treatment of rhinosinusitis. *RMJ. Medical Review*. 2019;2(2):54–58. (In Russ.) Available at: [https://www.rusmedreview.com/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti\\_primeneniya\\_proteinata\\_serebra\\_v\\_kompleksnoy\\_terapii\\_rinosinitov](https://www.rusmedreview.com/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_primeneniya_proteinata_serebra_v_kompleksnoy_terapii_rinosinitov).

### Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Рязанцев

Концепция и дизайн исследования – Г.П. Захарова

Написание текста – Н.И. Иванов, Г.П. Захарова

Сбор и обработка материала – Н.И. Иванов

Обзор литературы – Н.И. Иванов

Перевод на английский язык – Н.И. Иванов

Анализ материала – Г.П. Захарова

Статистическая обработка – С.В. Рязанцев, Г.П. Захарова

Редактирование – С.В. Рязанцев, Г.П. Захарова

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Рязанцев

**Contribution of authors:***Concept of the article* – **Sergey V. Ryazantsev***Study concept and design* – **Galina P. Zakharova***Text development* – **Galina P. Zakharova, Nikita I. Ivanov***Collection and processing of material* – **Nikita I. Ivanov***Literature review* – **Nikita I. Ivanov***Translation into English* – **Nikita I. Ivanov***Material analysis* – **Galina P. Zakharova***Statistical processing* – **Sergey V. Ryazantsev, Galina P. Zakharova***Editing* – **Sergey V. Ryazantsev, Galina P. Zakharova***Approval of the final version of the article* – **Sergey V. Ryazantsev****Информация об авторах:****Рязанцев Сергей Валентинович**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; professor.ryazantsev@mail.ru**Захарова Галина Порфирьевна**, д.м.н., ведущий 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; GalinaZaharovaLOR@yandex.ru**Иванов Никита Игоревич**, 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; Chicago\_96@mail.ru**Information about the authors:****Sergey V. Ryazantsev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; professor.ryazantsev@mail.ru**Galina P. Zakharova**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Department of Upper Respiratory Pathology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; GalinaZaharovaLOR@yandex.ru**Nikita I. Ivanov**, Postgraduate Student of the Research Department of Pathology of the Upper Respiratory Tracts, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; Chicago\_96@mail.ru

# Оценка эффективности и переносимости применения комбинации лидокаин + феназон в местной терапии острого среднего отита на доперфоративной стадии у взрослых

В.М. Свистушкин<sup>✉</sup>, svvm3@yandex.ru, Г.Н. Никифорова, А.В. Золотова, Е.А. Шевчик, А.Н. Никифорова, П.А. Кочетков

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

## Резюме

**Введение.** Острый средний отит – широко распространенное многофакторное заболевание, характеризующееся воспалительными изменениями слизистой оболочки всех отделов среднего уха. Одной из важнейших задач на ранних стадиях заболевания является адекватное обезболивание пациентов. В статье приведена ретроспективная оценка эффективности (быстрота анальгезии) и переносимости топического применения препарата Отипакс® (лидокаин + феназон) у взрослых больных острым средним отитом до перфорации, обоснованы сроки его использования.

**Цель.** Оценить эффективность и переносимость топического применения препарата Отипакс® у взрослых пациентов с острым средним отитом до перфорации, назначенного врачом в рутинной практике.

**Материалы и методы.** Проанализированы амбулаторные карты 50 взрослых больных острым средним отитом.

**Результаты и обсуждение.** У всех 50 пациентов после использования Отипакса® анальгезирующий эффект наступал через 3 мин. Обезболивающий эффект сохранялся в среднем в течение 35–40 мин., затем боль постепенно возобновлялась, но в динамике отмечалось уменьшение ее интенсивности. Снижение слуха и ощущение заложенности уха изначально отмечено у всех пациентов, к 3-му визиту эти жалобы сохранялись, но их интенсивность была значительно ниже, на 10-й день наблюдения субъективно нарушений слуха не было ни у одного из пациентов, что соответствовало акуметрическим и камертонам данным. Противовоспалительное действие Отипакса® уже через сутки обеспечило значительное уменьшение интенсивности и площади гиперемии и инфильтрации барабанной перепонки. Через 10 дней у всех пациентов отсутствовали отоскопические признаки среднего отита. Нежелательных явлений за период наблюдения отмечено не было.

**Выводы.** Использование ушных капель Отипакс® (лидокаин + феназон) соответствует клиническим рекомендациям МЗ РФ 2021 г. по лечению больных острым средним отитом до перфорации, эффективно и безопасно, является методом выбора для уменьшения ушной боли у пациентов уже на первичном приеме.

**Ключевые слова:** острое воспаление среднего уха, барабанная перепонка, анальгезирующая и противовоспалительная терапия, топическая эндоуральная терапия, Отипакс®

**Для цитирования:** Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Золотова АВ, Шевчик ЕА, Никифорова АН, Кочетков ПА. Оценка эффективности и переносимости применения комбинации лидокаин + феназон в местной терапии острого среднего отита на доперфоративной стадии у взрослых. *Медицинский совет.* 2023;17(19):24–32. <https://doi.org/10.21518/ms2023-351>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Evaluation of the efficacy and tolerability of the combination of lidocaine + phenazone in the local therapy of acute otitis media at the doperforative stage in adults

Valery M. Svistushkin<sup>✉</sup>, svvm3@yandex.ru, Galina N. Nikiforova, Anna V. Zolotova, Elena A. Shevchik, Anna N. Nikiforova, Petr A. Kochetkov

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

## Abstract

**Introduction.** Acute otitis media is a widespread multifactorial disease characterized by inflammatory changes in the mucosa of all parts of the middle ear. One of the most important tasks in the early stages of the disease is adequate anesthesia of patients. The article provides a retrospective assessment of the efficacy (speed of analgesia) and tolerability of topical use of Otipax® (lidocaine + phenazone) in adult patients with acute otitis media before perforation, the timing of its use is justified.

**Aim.** To assess the efficacy and tolerability of topical Otipax® in adult patients with pre-perforated acute otitis media prescribed by a physician in routine practice.

**Materials and methods.** Outpatient maps of 50 adult patients with acute otitis media were analyzed.

**Results.** In almost all 50 patients after the use of Otipax®, the analgesic effect occurred after 3 minutes. The analgesic effect remained on average for 35–40 minutes, then the pain gradually resumed, but in dynamics there was a decrease in its intensity. Hearing loss and ear congestion were initially noted in all patients, by the 3<sup>rd</sup> visit these complaints persisted, but their intensity was significantly lower, on the 10th day of observation there were no subjectively impaired hearing in any of the patients, which corresponded to audiometric and tuning fork data. The anti-inflammatory effect of Otipax® after a day provided a significant decrease in the intensity and area of hyperemia and infiltration of the eardrum. After 10 days, almost all patients had no otoscopic signs of otitis media. No adverse events were reported during the follow-up period.

**Conclusions.** The use of Otipax® (lidocaine + phenazone) ear drops complies with the clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2021 for the treatment of patients with acute otitis media before perforation, effectively and safely, is the method of choice for reducing ear pain in patients already at the primary appointment.

**Keywords:** acute middle ear inflammation, eardrum, analgesic and anti-inflammatory therapy, topical endoural therapy, Otipax®

**For citation:** Svistushkin VM, Nikiforova GN, Zolotova AV, Shevchik EA, Nikiforova AN, Kochetkov PA. Evaluation of the efficacy and tolerability of the combination of lidocaine + phenazone in the local therapy of acute otitis media at the perforative stage in adults. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(19):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-351>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Острый средний отит (ОСО) характеризуется наличием воспалительных изменений слизистой оболочки всех отделов среднего уха – слуховой трубы, барабанной полости и ячеек сосцевидного отростка и является многофакторным заболеванием, формированию которого способствуют инфекционные, аллергические, социальные и экологические причины. ОСО достаточно широко распространен во всех возрастных группах, на фоне респираторных инфекций развивается в 20–70% случаев, в структуре отоларингологических заболеваний составляет 15–30%, встречается у 65–70% пациентов с патологией уха. Наиболее часто данная патология развивается у детей, у половины из них отмечается рецидивирующее течение. Максимальная заболеваемость ОСО наблюдается в возрасте от 6 мес. до 1,5 лет, считается, что 90% детей до 3 лет имеют в анамнезе как минимум один эпизод острого воспаления среднего уха.

Таким образом, в литературе чаще встречаются эпидемиологические данные и систематические обзоры по детской популяции. Статистика встречаемости острого среднего отита во взрослой популяции отсутствует, однако имеются данные, что более 25% пациентов со стойкой тугоухостью имеют в анамнезе острое или хроническое воспалительное заболевание среднего уха. Актуальным для клинической практики остается риск осложненного течения ОСО с развитием мастоидита, которое имеет место у 0,4% пациентов [1–5].

По данным литературы, в развитии данной патологии значимую роль играют изменения иммунного статуса человека различной природы, генетическая предрасположенность, аномалии экспрессии ряда генов, регулирующих мукоцилиарную функцию, анатомо-физиологические нарушения и ряд других [2, 6]. Патогенетические аспекты заболевания связаны с развитием воспалительного процесса слизистой оболочки носа, носоглотки,

среднего уха и евстахиевой трубы, возникающей на фоне вирусной инфекции верхних отделов дыхательных путей. Воспалительный отек блокирует наиболее узкую часть слуховой трубы, что приводит к снижению вентиляции в полостях среднего уха. Дисфункция слуховой трубы приводит к снижению давления в полостях среднего уха и нарушению процессов мукоцилиарного очищения. Запускается каскад иммунных и воспалительных реакций, включая образование цитокинов, хемокинов и медиаторов воспаления, приводящих к дальнейшему увеличению отрицательного давления в среднем ухе, а также экссудации из воспаленной слизистой оболочки и накоплению секрета в барабанной полости. Все это также позволяет бактериальным и вирусным патогенам из верхних отделов дыхательных путей колонизировать среднее ухо. Значительная активация бактериальных агентов приводит к нагноению экссудата. Другие пути инфицирования среднего уха (гематогенный, травматический, ретроградный) встречаются по сравнению с тубогенным достаточно редко [7–9]. Вирусными возбудителями ОСО являются пикорнавирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), коронавирусы, вирусы гриппа, аденовирусы, метапневмовирус и бокавирус человека и некоторые другие. Важным доказательством этиотропной роли вирусов являются данные о том, что при ОСО они обнаруживаются в большинстве мазков из носоглотки и до 70% образцов жидкости из среднего уха [1–4, 6–12]. Наиболее распространенными бактериальными патогенами, вызывающими ОСО, являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, которые ответственны за более чем 95% случаев развития заболевания. Реже причиной развития острого среднего отита являются *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Alloiococcus otitidis* и *Staphylococcus aureus*. Пневмококковые средние отиты не склонны к саморазрешению, характеризуются выраженной клинической симптоматикой и высоким риском развития осложнений. Гемофильная палочка при острой

патологии среднего уха встречается чаще, чем при поражении околоносовых пазух и обуславливает вялотекущее течение патологического процесса, но со значительным негативным воздействием на мерцательный эпителий.

Официальные национальные руководства, в т. ч. и российские, указывают, что диагноз ОСО может быть поставлен только при одновременном наличии следующих критериев – острого начала оталгии с лихорадкой или без, признаков воспаления барабанной перепонки в виде гиперемии или инфильтрации, экссудата в барабанной полости, который может проявляться как выпячиванием / взбуханием барабанной перепонки, либо на основании имеющейся сильно сниженной / отсутствующей подвижности барабанной перепонки по данным пневматической отоскопии, или внезапного появления отореи [1, 13–16]. Проблемой диагностики остается проведение отоскопии, особенно в детском возрасте. В настоящее время проводятся различные исследования по улучшению визуализации барабанной перепонки. С этой целью используются отоскопы и видеоотоскопы, навык применения которых в рутинной практике педиатров и врачей общей практики важен для правильной постановки диагноза ОСО. Оториноларингологи же могут использовать метод отомикроскопии, являющийся одним из самых достоверных в рутинной клинической практике. Однако стандартные отоскопы и видеоотоскопы не позволяют выполнить трехмерную реконструкцию барабанной перепонки, что может привести к неправильной интерпретации отоскопической картины и клиническим ошибкам. Относительно недавно были разработаны более совершенные технологии, способные лучше определять характеристики тимпанальной мембраны и наличие за ней выпота по сравнению со стандартными отоскопами и другими инструментами, используемыми в настоящее время для диагностики ОСО. К сожалению, эти новые технологии пока не нашли применения в амбулаторной практике педиатров первичного звена и врачей общей практики, а также врачей-оториноларингологов. Однако в некоторых случаях они очень интересны и могут рассматриваться как перспективные варианты улучшения диагностики ОСО. Среди технологий, получивших наибольшее развитие, используются светопольная отоскопия (LFO), оптическая когерентная томография (ОСТ), низкокогерентная интерферометрия (LCI) и рамановская спектроскопия (RS) [17–22].

Отечественные исследователи выделяют 5 стадий течения острого воспаления среднего уха, которые наиболее четко диагностируются у взрослых пациентов – острый евстахиит, стадия катарального воспаления, доперфоративная и постперфоративная стадии гнойного воспаления и стадия репарации [6, 12, 23–25]. По характеру воспаления различают катаральный, серозный и гнойный средний отиты. Возможно также фибринозное, геморрагическое воспаление и смешанные его формы [4].

Наиболее дискуссионной темой в мировой литературе остается вопрос назначения системной антибиотикотерапии при лечении заболевания. Существуют разногласия по поводу назначения антибиотиков при начальных

стадиях острого среднего отита, и рекомендации могут значительно варьироваться [2]. В европейских странах практикуется выжидательная тактика, при этом не сообщается об увеличении частоты осложнений, однако такой подход не получил широкого распространения в США и в нашей стране.

Ушные капли с антибактериальными препаратами полностью исключены из клинических рекомендаций МЗ РФ для применения на доперфоративной стадии ОСО, т. к. применение ушных капель с антибактериальными препаратами на доперфоративной стадии нецелесообразно ввиду того, что антибактериальные препараты не проникают через неповрежденную барабанную перепонку. Подобная тактика позволяет снизить частоту нерационального применения антибактериальных препаратов и предупредить возникновение и распространение антибиотикорезистентности. Согласно отечественным рекомендациям, при клинических признаках ОСО назначение системной антибактериальной терапии необходимо в следующих случаях – у детей младше 2 лет, при гнойной форме заболевания, в случае рецидивирующего течения, на фоне сохранения симптоматики заболевания в течение 72 ч, пациентам с сопутствующей патологией, обуславливающей более высокий риск неблагоприятного течения заболевания, и лицам, которым невозможно проведение контрольного осмотра оториноларингологом в течение 2–3 дней от момента первичного приема [1].

Согласно российским документам, пациентам с ОСО с целью восстановления вентиляционной функции слуховой трубы и уменьшения симптомов назальной обструкции показано назначение назальных деконгестантов. С целью туалета полости пациентам с ОСО возможно использование элиминационно-ирригационной терапии. Для улучшения мукоцилиарного клиренса и восстановления дренажной функции слуховой трубы рекомендуется применение мукоактивных препаратов [1, 14, 16].

Одной из важнейших задач при лечении пациентов с ОСО, особенно на его ранних стадиях, является адекватное обезболивание. Для купирования болевого синдрома в ухе и при повышении температуры тела пациентам с ОСО могут быть назначены системные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Однако в большинстве случаев с целью анальгезирующей терапии целесообразно использовать топические средства благодаря наиболее выраженному и быстрому обезболивающему эффекту, лидером среди которых является комбинация лидокаин + феназон в форме ушных капель (при отсутствии перфорации барабанной перепонки). Только комбинация лидокаин + феназон входит в клинические рекомендации МЗ РФ «Отит острый средний» в качестве местной анальгезирующей терапии на доперфоративной стадии ОСО. Оригинальным препаратом с данным составом являются ушные капли Отипакс® (Otipax®) производства французской компании Биокодекс, обладающие анальгезирующим, противовоспалительным и местноанестезирующим действием [1].

Лидокаин – мембраностабилизирующий местный анестетик короткого действия амидного типа. Среди

различных сенсорных модальностей местные анестетики в первую очередь угнетают чувство боли, а затем – температурную и тактильную чувствительность. В основе подавления лидокаином активности чувствительных нервных окончаний в коже и слизистой оболочке лежит уменьшение проницаемости мембраны нейрона для ионов натрия, в результате чего снижается скорость деполяризации и повышается порог возбуждения, приводя к обратимому местному онемению. Препарат снижает скорость деполяризации при воздействии физиологических стимулов, а также уменьшает амплитуду потенциалов действия и тормозит проведение нервного импульса. Лидокаин применяется в целях достижения проводниковой анестезии в различных участках тела и контроля аритмии. Феназон относится к НПВС, производным пиразолона, оказывает анальгезирующее, жаропонижающее, противовоспалительное действие. По анальгезирующей и жаропонижающей активности близок к производным салициловой кислоты. Фармакологические эффекты обусловлены способностью феназона ингибировать активность циклооксигеназы 1 и 2 (ЦОГ1 и ЦОГ2) и в результате этого нарушать превращения арахидоновой кислоты и ингибировать синтез простагландинов. Феназон был одним из первых синтетических анальгетиков, производных пиразолона, нашедших применение в медицине (впервые в 1884 г.). С получением других анальгетиков им стали пользоваться относительно редко. При местном применении феназон оказывает противовоспалительное действие, препятствует развитию воспалительной реакции, уменьшает проницаемость капилляров, оказывает незначительное местное кровоостанавливающее действие. В качестве вспомогательных веществ в состав препарата Отипакс® входят натрия тиосульфат, этанол, глицерол, вода. Этанол, являясь универсальным растворителем, также оказывает умеренное местное согревающее действие. Об эффективности анестезирующих капель свидетельствует уменьшение боли на 50% после их использования. При эндоуральном введении лидокаина в сочетании с феназоном в ближайшие 5–10 мин. достигается уменьшение боли в ухе, что определяется непосредственным попаданием препаратов на воспаленную барабанную перепонку. Феназон усиливает действие лидокаина, вероятнее всего, повышая его локальную биодоступность, увеличивая скорость наступления анальгезирующего эффекта, его выраженность и длительность, благодаря чему боль в ухе быстро уменьшается [26]. Эти данные подтверждаются результатами исследования, где было отмечено, что эффект от применения комбинации лидокаина и феназона превосходит действие препарата с большей концентрацией лидокаина в составе. Таким образом, концентрация действующих веществ в Отипакс® является оптимальной для выраженного анальгезирующего эффекта [27].

Отипакс® показан к применению при остром экссудативном среднем отите, отите как осложнении гриппа, экссудативном вирусном отите, баротравматическом отите. Противопоказаниями являются: повышенная чувствительность к компонентам препарата, перфорация

барабанной перепонки (в т. ч. инфекционного или травматического происхождения). При неповрежденной барабанной перепонке препарат не оказывает системного действия, поэтому может применяться у детей с рождения, а также у беременных и кормящих женщин на доперфоративной стадии острого гнойного воспаления в среднем ухе. Постперфоративная стадия острого гнойного воспаления в среднем ухе знаменуется появлением перфорации барабанной перепонки и истечением гноя в наружный слуховой проход. Протеолитическая активность гнойного экссудата и давление его на перепонку достигают максимума, вследствие чего и образуется перфорация (для ее обнаружения необходимо предварительно удалить гной из наружного слухового прохода). Боль значительно ослабевает, пациент жалуется на гнойное течение из уха, шум, поэтому анальгезирующая терапия не требуется [1].

Первые публикации об эффективности Отипакса® появились в 1993 г. В одно из исследований вошли 18 детей в возрасте от 1 года до 10 лет с острым катаральным отитом. При оценке регресса болевых ощущений и динамики отоскопической картины было отмечено выраженное снижение боли уже через 5 мин. после закапывания капель, при этом эффект сохранялся в течение 30 мин. и более. На фоне лечения уменьшалась гиперемия барабанной перепонки, что было подтверждено отоскопической картиной. В процессе лечения не было отмечено нежелательных лекарственных реакций [28]. В другом исследовании приняли участие 69 детей в возрасте от 3 дней до 1 года с ОСО. Отипакс® применяли как в качестве монотерапии (у 57 детей), так и в комбинации с антибактериальными, противогрибковыми и гипосенсибилизирующими препаратами (у 12 детей). При этом оценивали анальгезирующий, противовоспалительный эффект, проводили тимпанометрию и регистрацию акустического рефлекса. Анальгезирующий эффект препарата отмечали уже через 15–20 мин. после его введения в наружный слуховой проход, анальгезия сохранялась в течение 2–3 ч. На 2–е сут. при отоскопии фиксировали выраженное уменьшение гиперемии и инфильтрации барабанной перепонки, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте комбинированных ушных капель Отипакс®. Исследователи оценили клиническую эффективность препарата как хорошую у 82,6% пациентов и у 17,4% как удовлетворительную. Неудовлетворительных результатов, а также аллергических и нежелательных лекарственных реакций не было отмечено ни в одном клиническом случае [29].

В научной литературе описано также исследование, в котором Отипакс® применяли у 38 детей с явлениями отита (30 пациентов) и евстахиита (8 пациентов). Эффективность препарата оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы и отоскопической картины (гиперемия и кровенаполнение барабанной перепонки). Через 10 мин. после закапывания Отипакса® было зарегистрировано уменьшение кровенаполнения барабанной перепонки, данная тенденция сохранялась на 20-й и 30-й мин. после введения лекарственного

вещества. При продолжении применения Отипакс® боль полностью купировалась в течение 1–3 сут. у всех пациентов, а нормализацию отоскопической картины фиксировали на 3-и–7-е сут. При этом ни в одном случае не наблюдали прогрессирования заболевания с переходом в гнойную форму, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте препарата Отипакс® [30].

Сотрудниками клиники болезней уха, горла и носа Сеченовского Университета было проведено ретроспективное наблюдательное исследование, **целью** которого было изучить эффективность и безопасность комбинированного препарата Отипакс® у взрослых.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были проанализированы амбулаторные карты 50 пациентов с острым средним отитом (23 мужчины и 27 женщин), находившихся на лечении с 01.10.2022 по 30.04.2023. Критерием включения было наличие симптомов острого катарального среднего отита на момент обращения в течение не более 48 ч у взрослых пациентов в возрасте от 18 до 60 лет в отсутствие противопоказаний к назначению препарата Отипакс®. Критерии исключения – острый буллезный миригит с отореей, использование системной антибиотикотерапии и эндоуральной терапии при данном заболевании, наличие показаний к системной этиотропной терапии на момент первого обращения, аллергический ринит, хронические лор-заболевания и тяжелая сопутствующая соматическая патология в анамнезе.

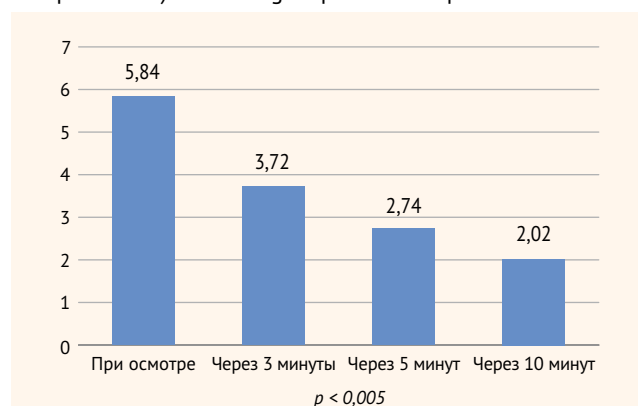
Возраст наблюдаемых нами пациентов варьировал от 19 до 60 лет, в среднем –  $41,88 \pm 10,94$  года. Временной интервал от начала заболевания (появления жалоб) до обращения к врачу составил  $19,8 \pm 10,05$  ч (от 5 до 36 ч). У 8 пациентов воспалительный процесс затрагивал оба уха, тогда как 42 человека отмечали одностороннее поражение. Результаты лечения оценивались по динамике симптомов на стороне с более выраженными патологическими изменениями. В подавляющем большинстве клинических случаев острый средний отит развился на фоне предшествующей острой респираторной инфекции и у 44 человек сопровождался сохраняющимися респираторными симптомами – затруднением носового дыхания, заложенностью носа, слизистым отделяемым из полости носа. При этом, как было отмечено выше, пациенты, имеющие хроническую патологию лор-органов (выраженное нарушение архитектоники носа, указание в анамнезе на аллергический ринит, хронический или рецидивирующий риносинусит) были исключены из описываемого ретроспективного исследования. До первого обращения к врачу никто из наблюдаемых пациентов не получал никакого лечения, за исключением эпизодического использования сосудосуживающих капель в нос. На первом приеме всем больным были назначены капли Отипакс® в ухо по 4 капли 2–3 раза в сут. 5 дней, 34 пациентам ксилометазолин 0,1% – спрей или капли в нос 2–3 раза в сут. 7 дней (6 пациентов отказались использовать топические деконгестанты в связи

с отсутствием жалоб на назальные симптомы), 15 пациентам с клиникой риносинусита и указанием на затяжное течение данного заболевания в анамнезе – мометазона фураат интраназально по 2 дозы 2 раза в сут. 2 нед., ибупрофен 400 мг ситуационно при выраженном болевом синдроме не более 3 раз в сут. до 5 дней. Оценку жалоб и клинических проявлений заболевания (по данным отоскопической картины), а также слуховой функции фиксировали в день обращения, через сутки, 5 и 10 дней после первого визита. У всех пациентов на первом визите проводили оценку болевых ощущений по 10-балльной визуально-аналоговой шкале через 3, 5, 10 мин. после использования препарата. Для оценки отоскопической картины на всех визитах использовали 3-балльные клинические шкалы, согласно которым фиксировали интенсивность воспалительных изменений барабанной перепонки (0 баллов – изменения отсутствуют, 1 балл – незначительные, 2 балла – умеренные, 3 балла – выраженные воспалительные изменения), площадь гиперемии и инфильтрации тимпанальной мембраны (0 баллов – отсутствие гиперемии и инфильтрации, 1 балл – воспалительные изменения занимают менее 25% площади, 2 балла – воспалительные изменения занимают 25–50% площади, 3 балла – более 50% площади барабанной перепонки гиперемированы и инфильтрированы). Для анализа нарушений слуховой функции выполняли оценку жалоб по 10-балльной визуально-аналоговой шкале, результатам акуметрии (восприятие шепотной речи) и камертоналичного исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При первом обращении к врачу средний уровень боли в ухе (по 10-балльной ВАШ) составил  $5,84 \pm 1,96$  балла. У всех 50 пациентов анальгезирующий эффект наступал уже через 3 мин. после использования препарата Отипакс®, зафиксировано снижение среднего балла уровня болевых ощущений до  $3,72 \pm 1,53$ , далее интенсивность боли в ухе продолжала уменьшаться и через 5 и 10 мин. составила соответственно  $2,74 \pm 1,13$  и  $2,02 \pm 1,59$  (рис. 1). На втором визите оценивались

- **Рисунок 1.** Динамика уровня болевых ощущений (по 10-балльной ВАШ) после применения ушных капель Отипакс®
- **Figure 1.** Changes in the level of painful sensation (10-point VAS pain score) after using Otipax® ear drops



характеристики болевого синдрома в течение первых суток лечения. Пациенты показали, что в среднем обезболивающий эффект сохранялся в течение 1,5–2 ч после использования препарата Отипакс®, затем боль постепенно нарастала в течение 30–40 мин., аналогичная динамика наблюдалась и после повторных применений препарата, однако в целом отмечалось уменьшение интенсивности болевых ощущений. В день обращения к врачу 37 пациентов принимали ибупрофен (1–3 таблетки, в среднем 1,95), 13 пациентов в дополнительном обезболивании не нуждались. На втором визите все наблюдаемые пациенты отметили отсутствие болевого синдрома с момента пробуждения, однако было рекомендовано продолжить использование ушных капель Отипакс® с целью воздействия на воспалительные изменения барабанной перепонки.

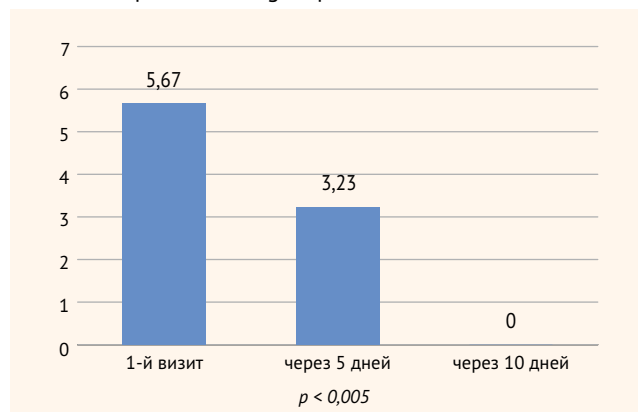
Снижение слуха и ощущение заложенности уха при ОСО связаны прежде всего с наличием выпота в барабанной полости, что является следствием, с одной стороны, воспалительных изменений слизистой оболочки среднего уха, а с другой – нарушения дренажной функции слуховой трубы. При этом развивается тугоухость по кондуктивному типу. В редких случаях присоединяется нейросенсорный компонент вследствие блокады окна улитки экссудатом, а также вирусного или токсического поражения внутреннего уха. Возникновение сенсоневральной тугоухости расценивается как осложнение острого среднего отита и требует безотлагательных терапевтических мер. В нашем исследовании у всех пациентов проведенная акуметрия и камертональные пробы свидетельствовали о наличии только кондуктивной тугоухости.

Снижение слуха и ощущение заложенности уха на первом визите отмечалось у 100% пациентов (средний балл составил по ВАШ 5,67 ± 0,83). Через сутки субъективно пациенты динамики слуха не отмечали, к 3-му визиту жалобы на нарушение слуха сохранялись у всех 50 пациентов, но их интенсивность была значительно ниже – 2,23 ± 0,15 балла по ВАШ. На 10-й день наблюдения ни один пациент не предъявлял жалоб на снижение слуха и заложенность уха (рис. 2). Субъективные жалобы соответствовали акуметрическим и камертональным данным.

Проведение отоскопии, несомненно, является основным методом диагностики ОСО. Данные отоскопического исследования позволяют уточнить тактику лечения, в частности, необходимость назначения системных антибактериальных препаратов (при явном наличии гнойного содержимого за барабанной перепонкой), а также проследить динамику развития воспалительного процесса. Отоскопическая картина больного с острым катаральным средним отитом в динамике представлена на рис. 3.

● **Рисунок 2.** Динамика уменьшения жалоб на снижение слуха и заложенность уха (по 10-балльной ВАШ) у наблюдаемых пациентов на фоне приема препарата Отипакс®

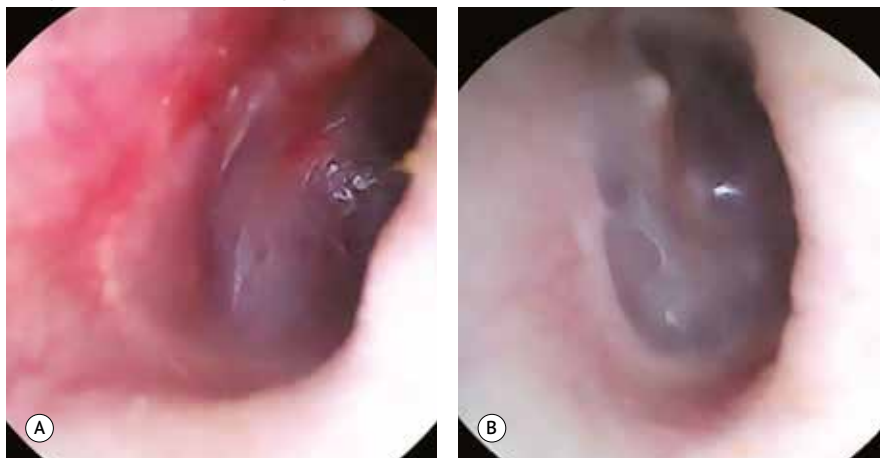
● **Figure 2.** Trend towards a reduction in complaints about hearing loss and ear congestion (10-point VAS pain score) in observed patients using Otipax®



По результатам нашего исследования при обращении к врачу интенсивность и площадь гиперемии и инфильтрации барабанной перепонки у пациентов составили соответственно 1,73 ± 0,38 и 2,04 ± 0,32 балла по 3-балльной ВАШ. Через 10 мин. после эндоурального применения Отипакса® интенсивность и площадь воспалительных изменений барабанной перепонки уменьшились соответственно на 51,5 и 28,8% (составили 0,84 ± 0,37 и 1,45 ± 0,26 балла ( $p < 0,05$ )). Через сутки данные показатели (до использования препарата) составили 1,26 ± 0,35 и 1,65 ± 0,24 балла, к 5-м сут. наблюдения – 0,23 ± 0,08 и 0,25 ± 0,06 балла. Через 10 дней у всех пациентов отсутствовали отоскопические признаки ОСО, у 2 пациентов сохранялись незначительные остаточные явления в виде инъекции сосудов рукоятки молоточка, что подтверждает необходимость использования местного анальгетика Отипакс® в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, достаточным курсом не менее 7 дней. Учитывая восстановление слуха и отоскопической картины, отсутствие жалоб, у всех пациентов на 10-й день было зафиксировано

● **Рисунок 3.** Отоскопические изменения при остром среднем катаральном отите

● **Figure 3.** Otoscopic changes in acute catarrhal otitis media



А – на момент первичного осмотра; В – реконвалесцента после острого среднего катарального отита.

клиническое выздоровление. Ни у одного из пациентов с ОСО по результатам ретроспективного наблюдательного исследования не было отмечено побочных и/или нежелательных явлений.

Ушные капли на основе фиксированной комбинации лидокаин + феназон являются первым средством выбора в лечении взрослых с ОСО на доперфоративной стадии в практике врачей-оториноларингологов. Чаще всего практикующие врачи отдают предпочтение использованию именно оригинальной фиксированной комбинации лидокаин + феназон (препарат Отипакс®), исходя из широкой доказательной базы, положительно-го личного и международного опыта применения. Только комбинация лидокаин + феназон включена в качестве единственно рекомендованной клиническими рекомендациями МЗ РФ 2021 г. по лечению ОСО с целью местной анальгезирующей терапии на доперфоративной стадии.

Проведенный ретроспективный анализ данных показал высокую частоту использования медикаментозных препаратов на этапе доврачебной помощи при симптомах острого среднего отита. У 35% пациентов на этапе доврачебной помощи предпринимали меры, не купировавшие оталгию.

После применения препарата Отипакс® ушная боль значительно уменьшалась ( $p < 0,05$ ) уже через 3 мин. после закапывания, что подтверждает выраженную быструю клиническую эффективность действия препарата. На 8–11-й день терапии (визит 4) у большинства пациентов лечащие врачи отмечали полную нормализацию отоскопической картины и общего самочувствия, что отражает целесообразность использования местного анальгетика Отипакс® в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, достаточным курсом не менее 7 дней.

Переносимость комбинации лидокаин + феназон (препарат Отипакс®) интерпретировалась как отличная, данных о нежелательных явлениях в амбулаторных картах не зафиксировано.

Таким образом, использование ушных капель на основе фиксированной комбинации лидокаин + феназон (препарат Отипакс®) является весьма эффективным и безопасным препаратом для лечения ОСО на доперфоративной стадии у взрослых, а также быстродействующим средством анальгезирующей терапии, который врачи после проведения отоскопии могут использовать в качестве метода выбора для уменьшения ушной боли у пациентов уже во время первичного осмотра.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ОСО методом выбора является топическая терапия, направленная на уменьшение боли и воспалительных изменений, т. к. это позволяет избежать побочных эффектов системного лечения и обеспечивает быстрый и мощный обезболивающий и противовоспалительный эффект. Анальгезирующие ушные капли с комбинацией лидокаин + феназон могут служить первой линией обезболивания при ОСО, характеризуясь короткой длительностью эффекта, но быстрым его развитием. Использование анальгезирующих ушных капель может способствовать популяризации выжидательной тактики с отказом от системных антибиотиков и при этом облегчить излишние страдания от ушной боли у пациентов с ОСО.

Оригинальный препарат Отипакс®, содержащий лидокаин и феназон, препарат первой линии для анальгезирующей терапии ввиду длительного международного применения, широкой доказательной базы и успешного применения в России, продемонстрировал выраженный быстрый клинический эффект и высокий профиль безопасности в терапии пациентов с доперфоративной стадией ОСО у взрослых. Своевременное начало адекватной эндоуральной терапии позволяет избежать полипрагмации, а также снизить риск развития осложнений при инфекционном процессе в среднем ухе.



Поступила / Received 11.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2023

Принята в печать / Accepted 27.09.2023

## Список литературы / References

- Карнеева ОВ, Гуров АВ, Поляков ДП, Тулупов ДА, Рязанцев СВ, Гагуа АК, Трухин ДВ. *Отит средний острый: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/314\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/314_2).
- Danishyar A, Ashurst JV. *Acute Otitis Media*. 2023. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262176/>.
- Esposito S, Bianchini S, Argentiero A, Gobbi R, Vicini C, Principi N. New Approaches and Technologies to Improve Accuracy of Acute Otitis Media Diagnosis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(12):2392. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122392>.
- Scott AM, Clark J, Julien B, Islam F, Roos K, Grimwood K et al. Probiotics for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD012941. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012941.pub2>.
- Jose J, Coatesworth AP, Anthony R, Reilly PG. Life threatening complications after partially treated mastoiditis. *BMJ*. 2003;327(7405):41–42. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7405.41>.
- Coticchia JM, Chen M, Sachdeva L, Mutchnick S. New paradigms in the pathogenesis of otitis media in children. *Front Pediatr*. 2013;1:52. <https://doi.org/10.3389/fped.2013.00052>.
- Principi N, Esposito S. Experimental and investigational drugs for the treatment of acute otitis media. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(8):687–694. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1638364>.
- Fidan V. New type of corona virus induced acute otitis media in adult. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(3):102487. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102487>.
- Pichichero ME. Otitis media. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):391–407. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.12.007>.
- Ubukata K, Morozumi M, Sakuma M, Takata M, Mokuno E, Tajima T et al. Etiology of Acute Otitis Media and Characterization of Pneumococcal Isolates After Introduction of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Japanese Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(6):598–604. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001956>.
- Ubukata K, Morozumi M, Sakuma M, Adachi Y, Mokuno E, Tajima T et al. Genetic characteristics and antibiotic resistance of Haemophilus influenzae isolates from pediatric patients with acute otitis media after introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *J Infect Chemother*. 2019;25(9):720–726. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.03.019>.
- Усенко ДВ. Рациональная терапия острого среднего отита у детей с позиции доказательной медицины. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(3):237–243. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-3-237-243>.
- Usenko DV. Rational therapy of acute otitis media in children based on evidence-based medicine. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(3):237–243. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-3-237-243>.
- Suzuki HG, Dewez JE, Nijman RG, Yeung S. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines. *BMJ Open*. 2020;10(5):e035343. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035343>.

14. Hayashi T, Kitamura K, Hashimoto S, Hotomi M, Kojima H, Kudo F et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media in children-2018 update. *Auris Nasus Larynx*. 2020;47(4):493–526. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2020.05.019>.
15. Chiappini E, Ciarcia M, Bortone B, Doria M, Becherucci P, Marseglia GL et al. Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics: Diagnosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(12S):S3–S9. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002429>.
16. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964–999. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3488>.
17. Bedard N, Shope T, Hoberman A, Haralam MA, Shaikh N, Kovačević J et al. Light field otoscope design for 3D in vivo imaging of the middle ear. *Biomed Opt Express*. 2016;8(1):260–272. <https://doi.org/10.1364/boe.8.000260>.
18. Pande P, Shelton RL, Monroy GL, Nolan RM, Boppart SA. A Mosaicking Approach for In Vivo Thickness Mapping of the Human Tympanic Membrane Using Low Coherence Interferometry. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2016;17(5):403–416. <https://doi.org/10.1007/s10162-016-0576-6>.
19. Monroy GL, Shelton RL, Nolan RM, Nguyen CT, Novak MA, Hill MC et al. Noninvasive depth-resolved optical measurements of the tympanic membrane and middle ear for differentiating otitis media. *Laryngoscope*. 2015;125(8):E276–282. <https://doi.org/10.1002/lary.25141>.
20. Cho NH, Lee SH, Jung W, Jang JH, Kim J. Optical coherence tomography for the diagnosis and evaluation of human otitis media. *J Korean Med Sci*. 2015;30(3):328–335. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.3.328>.
21. Won J, Monroy GL, Huang PC, Dsouza R, Hill MC, Novak MA et al. Pneumatic low-coherence interferometry otoscope to quantify tympanic membrane mobility and middle ear pressure. *Biomed Opt Express*. 2018;9(2):397–409. <https://doi.org/10.1364/boe.9.000397>.
22. Zhao Y, Monroy GL, You S, Shelton RL, Nolan RM, Tu H et al. Rapid diagnosis and differentiation of microbial pathogens in otitis media with a combined Raman spectroscopy and low-coherence interferometry probe: toward in vivo implementation. *J Biomed Opt*. 2016;21(10):107005. <https://doi.org/10.1117/1.jbo.21.10.107005>.
23. Пальчун ВТ, Магомедов ММ, Лучихин ЛА. *Оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 584 с. Режим доступа: <https://www.geotar.ru/lots/NF0000687.html>.
24. Nokso-Koivisto J, Marom T, Chonmaitree T. Importance of viruses in acute otitis media. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(1):110–115. <https://doi.org/10.1097/мор.0000000000000184>.
25. Крюков АИ, Кунельская НЛ, Гуров АВ, Елчуева ЗГ, Изотова ГН, Муратов ДЛ, Соколов СС. Актуальные вопросы клинической картины и терапии острого гнойного среднего отита. *Медицинский совет*. 2015;(7):8–11. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/203>.
26. Kryukov AI, Kunelskaya NL, Gurov AV, Elchueva ZG, Izotova GN, Muratov DL, Sokolov SS. Relevant issues of clinical pattern and treatment of acute suppurative otitis media. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(7):8–11. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/203>.
27. Foxlee R, Johansson A, Wejfkalk J, Dawkins J, Dooley L, Del Mar C. Topical analgesia for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(3):CD005657. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005657.pub2>.
28. Киселев АБ, Чаукина ВА. Исследование клинической эффективности ушных капель Кандибиотик для лечения острого наружного и среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2013;(6):76–78. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21074050>.
29. Kiselev AB, Chaikina VA. The comparative study of the of clinical effectiveness of the candibiotic, otipax, and anauran ear drops for the treatment of acute external and middle ear otitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;(6):76–78. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21074050>.
30. Verleye M, Heulard I, Gillardin JM. Phenazone potentiates the local anaesthetic effect of lidocaine in mice. *Pharmacol Res*. 2000;41(5):539–542. <https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0619>.
31. Минасян ВС, Бондаренко МГ. Применение препарата «Отипакс» при остром среднем отите у новорожденных и детей. *Вестник оториноларингологии*. 2004;(4):44–45. Режим доступа: <http://elbib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=117971>.
32. Minasian VS, Bondarenko MG. Use of the drug Otipax in acute otitis media in newborns and infants. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2004;(4):44–45. (In Russ.) Available at: <http://elbib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=117971>.
33. Григорьев КИ, Григорян АК, Запруднов АМ. Отипакс при лечении острого среднего отита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2000;(2):45–48. Режим доступа: <http://elbib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=42631>.
34. Grigoriev KI, Grigoryan AK, Zaprudnov AM. Otipax at therapy of acute middle otitis in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2000;(2):45–48. (In Russ.) Available at: <http://elbib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=42631>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова  
 Концепция и дизайн исследования – В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик, А.В. Золотова  
 Написание текста – В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик, А.В. Золотова, А.Н. Никифорова  
 Сбор и обработка материала – Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик, А.В. Золотова, П.А. Кочетков  
 Обзор литературы – Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик, А.В. Золотова, А.Н. Никифорова, П.А. Кочетков  
 Перевод на английский язык – Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик  
 Анализ материала – В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова  
 Статистическая обработка – Г.Н. Никифорова, П.А. Кочетков  
 Редактирование – В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова  
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова

### Contribution of authors:

Concept of the article – Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova  
 Study concept and design – Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik, Anna V. Zolotova  
 Text development – Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik, Anna V. Zolotova, Anna N. Nikiforova  
 Collection and processing of material – Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik, Anna V. Zolotova, Petr A. Kochetkov  
 Literature review – Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik, Anna V. Zolotova, Anna N. Nikiforova, Petr A. Kochetkov  
 Translation into English – Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik  
 Material analysis – Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova  
 Statistical processing – Galina N. Nikiforova, Petr A. Kochetkov  
 Editing – Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova  
 Approval of the final version of the article – Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova

### 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. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>; [svvm3@yandex.ru](mailto: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; <https://orcid.org/0000-0002-8617-0179>; [gn\\_nik\\_63@mail.ru](mailto:gn_nik_63@mail.ru)

**Золотова Анна Владимировна**, к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3700-7367>; [zolotova.anna.vl@gmail.com](mailto:zolotova.anna.vl@gmail.com)

**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; <https://orcid.org/0000-0002-0051-3792>; [elena.shevchik@gmail.com](mailto:elena.shevchik@gmail.com)

**Никифорова Анна Николаевна**, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-8850-004X>; [james.ann@mail.ru](mailto:james.ann@mail.ru)

**Кочетков Петр Александрович**, 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; <https://orcid.org/0000-0002-5778-629X>; [adenotom@yandex.ru](mailto:adenotom@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); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>; [svvm3@yandex.ru](mailto: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; <https://orcid.org/0000-0002-8617-0179>; [gn\\_nik\\_63@mail.ru](mailto:gn_nik_63@mail.ru)

**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; <https://orcid.org/0000-0002-3700-7367>; [zolotova.anna.vl@gmail.com](mailto:zolotova.anna.vl@gmail.com)

**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; <https://orcid.org/0000-0002-0051-3792>; [elena.shevchik@gmail.com](mailto:elena.shevchik@gmail.com)

**Anna N. Nikiforova**, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8850-004X>; [james.ann@mail.ru](mailto:james.ann@mail.ru)

**Petr A. Kochetkov**, 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; <https://orcid.org/0000-0002-5778-629X>; [adenotom@yandex.ru](mailto:adenotom@yandex.ru)

## Мукоактивная терапия в лечении синуситов у пациентов с постковидным синдромом

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

**К.А. Балацкая**✉, <https://orcid.org/0000-0002-2854-307X>, bka883@yandex.ru

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

### Резюме

Риносинуситы, как и в доковидную эпоху, по-прежнему являются самыми частыми заболеваниями в практике врача-оториноларинголога. По результатам проведенного в клинике Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи анализа медицинской документации все больше пациентов связывают появившиеся у них заболевания назофарингеального пространства и учащение количества обострений уже имеющихся хронических заболеваний этой области с перенесенной коронавирусной инфекцией. В связи с этим мы решили рассмотреть подходы к терапии риносинуситов, обобщив имеющиеся данные, и отдельные клинические случаи пациентов с синуситами и перенесенным COVID-19. Одной из частых проблем в настоящее время стала и антибиотикорезистентность, связанная с бесконтрольным назначением антибактериальных препаратов при заражении SARS-CoV-2. Поэтому в нашей статье рассмотрена наиболее актуальная в этом случае методика, основанная на применении фитотерапии. По данным литературы, наиболее эффективными фитопрепаратами являются препараты, содержащие стандартизированный миртол, который уменьшает вязкость слизи околоносовых пазух и полости носа, увеличивает частоту биения ресничек мерцательного эпителия, способствуя тем самым увеличению скорости мукоцилиарного транспорта. Стандартизированный миртол обладает и противовоспалительным действием за счет снижения концентрации лейкотриенов и простагландина: нейтрализуя свободные ОН-радикалы, тормозя процессы окисления, миртол уменьшает токсическое воздействие на слизистую полости носа и околоносовых пазух, а также действует на патогенную флору как бактериостатический препарат. Клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2021 г. по лечению острого синусита и европейскими рекомендациями European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps (EPOS 2020 г.) на основании приведенных в них данных контролируемых исследований подтверждается использование фитопрепаратов в терапии острых и хронических синуситов как в комплексе с антибактериальной терапией, так и без антибактериальных препаратов в комплексе с ирригационной терапией и применением топических деконгестантов.

**Ключевые слова:** острый риносинусит, фитопрепараты, long COVID, стандартизированный миртол, SARS-CoV-2

**Для цитирования:** Рязанцев СВ, Балацкая КА. Мукоактивная терапия в лечении синуситов у пациентов с постковидным синдромом. *Медицинский совет*. 2023;17(19):34–39. <https://doi.org/10.21518/ms2023-347>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Mucoactive therapy in the treatment of sinusitis in patients with post-Covid syndrome

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

**Kseniya A. Balatskaya**✉, <https://orcid.org/0000-0002-2854-307X>, bka883@yandex.ru

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

### Abstract

Rhinosinusitis, as in the pre-ovoid era, are still the most common diseases in the practice of an otorhinolaryngologist. According to the results of the analysis of medical documentation conducted at the clinic of the St. Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, more and more patients associate the diseases of the nasopharyngeal space that have appeared in them and the increase in the number of exacerbations of existing chronic diseases of this area with a coronavirus infection. In this regard, we decided to consider approaches to the treatment of rhinosinusitis by summarizing the available data and considering individual clinical cases of patients with sinusitis and COVID-19. Antibiotic resistance associated with uncontrolled administration of antibacterial drugs when infected with SARS-CoV-2 has also become one of the frequent problems at present. Therefore, our article considers the most relevant method in this case, based on the use of phytotherapy. According to the literature, the most effective phytopreparations are preparations containing standardized myrtol, which reduces the viscosity of the mucus of the paranasal sinuses and nasal cavity, increases the frequency of beating of the cilia of the ciliated epithelium, thereby contributing to an increase in the speed of mucociliary transport. Standardized myrtol also has an anti-inflammatory effect by reducing the concentration of leukotrienes and prostaglandin, neutralizing free OH radicals, inhibiting oxidation processes myrtol reduces toxic effects on the nasal mucosa and paranasal sinuses, and also acts on pathogenic flora as a bacteriostatic drug. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation from 2021 according to the treatment of acute sinusitis and the European recommendations of the European Position Paper

on Rhinosinusitis and Nasal polyps (EPOS 2020), based on the data of controlled studies presented in them, the use of phyto-preparations in the treatment of acute and chronic sinusitis is confirmed both in combination with antibacterial therapy and without antibacterial drugs in combination with irrigation therapy and the use of topical decongestants.

**Keywords:** acute rhinosinusitis, phytopreparation, long COVID, standardized myrtoL, SARS-CoV-2

**For citation:** Ryazantsev SV, Balatskaya KA. Mucoactive therapy in the treatment of sinusitis in patients with post-Covid syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(19):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-347>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Возбудителем является вирус SARS-CoV-2 с тяжелым острым респираторным синдромом, и тогда в большинстве исследований, связанных с COVID-19, не рассматривались долгосрочные последствия перенесенного заболевания. Считалось, что в легких случаях заболевание разрешается в течение двух недель, а у пациентов с тяжелыми формами период выздоровления может занять от трех до шести недель. Последующее наблюдение за пациентами показало, что различные симптомы могут сохраняться в течение нескольких недель или даже месяцев, а у некоторых пациентов проявления заболевания так и не исчезли. При этом затяжное поражение органов или систем, особенно верхних дыхательных путей, было отмечено у пациентов даже с легким течением COVID-19. Первые исследования, изучающие отдаленные проявления COVID-19, появились уже в июле 2020 г. Так, в исследовании, проведенном в Италии, наблюдали за 143 пациентами в течение двух месяцев после выписки и у 87% пациентов сохранялся хотя бы один из постоянных симптомов заболевания, а снижение качества жизни наблюдалось у 44,1% пациентов [1–4]. Наряду с этим, на фоне первой волны пандемии COVID-19 мы получили новый термин «постковидный синдром», в зарубежной литературе – long COVID, post-COVID-19 syndrome и post-acute COVID-19 syndrome [2]. Это состояние уже нашло отражение в последней редакции МКБ-10: U 08.9 «Личный анамнез COVID-19 неуточненный» (используется для записи о наличии более раннего эпизода COVID-19, подтвержденного или вероятного, который повлиял на состояние здоровья человека, но человек больше не болеет COVID-19); U 09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное» (позволяет установить связь с COVID-19. Его нельзя использовать в случаях, когда еще присутствуют признаки острой инфекции COVID-19). «Постковидное состояние. Постковидный синдром»; U10.9 «Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19 неуточненный, имеющий связь по времени с COVID-19». Но, несмотря на получение официального статуса в МКБ-10, единое определение его пока отсутствует: под постковидным синдромом понимают клиническое состояние, возникающее спустя несколько недель после эпизода острой инфекции COVID-19, закончившейся клиническим

выздоровлением, характеризующееся неспецифической неврологической симптоматикой, кожными васкулитами, иногда психическими отклонениями и нарушениями функций отдельных органов, продолжающееся более 12 нед. и не объяснимое альтернативным диагнозом.

## ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время еще нет единого взгляда на патогенез постковидного синдрома, но не вызывает сомнений, что основную роль играют собственно механизмы развития COVID-19. Изучение этих механизмов позволяет выявить взаимосвязь увеличения количества острых инфекций назофарингеального пространства на фоне постковидного синдрома [5–11]. Вирус SARS-CoV-2 проникает в организм человека через специфические рецепторы, которые находятся на поверхности клеток в верхних дыхательных путях, а также в желудке и кишечнике. Процесс инфицирования начинается с взаимодействия вируса с рецепторами, называемыми ангиотензинпревращающий фермент II типа (АПФ2). Это взаимодействие стимулируется трансмембранной сериновой протеазой типа 2 (ТСП2), которая помогает вирусу прикрепиться к АПФ2 и активировать свой S-протеин, необходимый для внедрения в клетку. Рецепторы АПФ2 распространены в различных типах человеческих клеток, включая те, которые находятся в органах дыхания, пищеводе, кишечнике, сердце, надпочечниках, мочевом пузыре, мозге и других органах [12–17]. В результате воздействия SARS-CoV-2 на слизистую оболочку и развития воспалительного процесса изменяются свойства секрета и нарушается мукоцилиарный клиренс (МЦК), который играет ключевую роль в возникновении и развитии воспалительного процесса в полости носа и ОНП.

В нормальных физиологических условиях реснички мерцательного эпителия выполняют колебательные движения, которые направлены на перемещение носового секрета в направлении носоглотки. Здоровое состояние мерцательного эпителия и качество носового секрета играют важную роль в защите дыхательных путей. Более 60% микроорганизмов, присутствующих во вдыхаемом воздухе, оседают на слизистой оболочке дыхательных путей [18, 19]. Сбалансированное соотношение между свойствами слизи и функциональной активностью мерцательного эпителия предотвращает постоянную колонизацию микрофлорой. Этот защитный механизм обеспечивается наличием различных факторов защиты в носовом

секрете, таких как секреторный иммуноглобулин А и М, сывороточные иммуноглобулины, трансферрин, лизоцим, сурфактант и др. Они создают уникальную биоценозную среду в дыхательных путях и околоносовых пазухах. Нарушение этой биоценозной среды вирусом SARS-CoV-2 вызывает воспалительную реакцию с избыточной секрецией слизи. Изначально избыточная продукция слизи является защитным механизмом, но при продолжающемся воспалении изменяется как количество, так и качество назального секрета, в результате чего секретообразующие клетки слизистой оболочки начинают вырабатывать более вязкую слизь с увеличенным содержанием гликопротеинов. Это приводит к увеличению фракции геля, которая преобладает над фракцией золи в слизи, и, следовательно, к повышению вязкости и эластичности назального секрета. Изменение вязкостно-эластических свойств назального секрета сопровождается существенными изменениями его состава: снижением содержания основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью (секреторного IgA, интерферона, лактоферрина, лизоцима) [20]. В результате ухудшения реологических свойств назального секрета нарушается также подвижность ресничек мерцательного эпителия, т. к. с повышением вязкости слизи скорость движения назального секрета замедляется или прекращается вовсе, что способствует фиксации, колонизации и более глубокому проникновению микроорганизмов в толщу слизистой оболочки. А это, в свою очередь, приводит к усугублению воспалительного процесса, нарастанию назальной обструкции, формированию оксидативного стресса с выделением большого количества активных радикалов, еще в большей степени угнетающих МЦК [21, 22].

### ФИТОПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ РИНОСИНУСИТОВ

Согласно Европейскому рекомендательному документу по лечению риносинуситов 2020 г. (EPOS-2020), острый риносинусит (ОРС) классифицируется следующим образом: вирусный ОРС (длительность заболевания до 10 дней), поствирусный ОРС (длительность заболевания свыше 10 дней или ухудшение самочувствия после 5-го дня заболевания) и бактериальный ОРС. В Клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению острого синусита, разработанных в 2021 г. Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов, приведена более расширенная классификация синуситов, включающая, помимо этиологического фактора, классификацию по локализации (верхнечелюстной, фронтальный, этмоидальный, сфеноидальный синуситы и их сочетания), по форме (экссудативные, продуктивные) и по тяжести течения (легкие, среднетяжелые, тяжелые) [23].

В EPOS-2020, в отличие от предыдущей версии документа (EPOS-2012), большая роль в лечении риносинуситов отводится фитотерапии. Теперь фитопрепараты должны быть включены в алгоритм терапии вирусного, поствирусного и бактериального ОРС как у взрослых,

так и у детей. В сочетании с ирригационной терапией и коротким курсом лечения топическим деконгестантом без назначения системных и топических антибиотиков они могут быть основой терапии [24–26]. В документе EPOS-2020 среди системных фитопрепаратов, эффективность которых подтверждена в контролируемых исследованиях, для лечения вирусного ОРС упоминаются миртол, цинеол (эвкалипт), экстракт андрографиса метельчатого SHA-10 и комбинированный растительный экстракт корня горечавки, первоцвета и бузины. Эти препараты улучшают и облегчают отделение патологического измененного назального секрета, предотвращают мукостаз и улучшают мукоцилиарный клиренс, а также уменьшают отек слизистой околоносовых пазух, в результате чего уменьшается вероятность микробной колонизации дыхательных путей [27–30].

К таким препаратам относится Респиро Миртол® в форме кишечнорастворимых таблеток. Препарат содержит активное вещество миртол 120 мг, лимонен 30 мг, цинеол 30 мг, альфа-пинен 8 мг (код АТХ: R05CA10 «Отхаркивающие препараты в комбинации»). Клинико-фармакологическая группа «Фитопрепарат с отхаркивающим действием». Согласно официальной инструкции от компании-производителя и данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС), препарат принимают внутрь, у взрослых и детей старше 6 лет, за 30 мин до еды, запивая достаточным количеством воды комнатной температуры. Детям от 6 до 12 лет при остром воспалении назначают по 1 капсуле 3–4 раза в день, при хроническом воспалении – по 1 капсуле 2–3 раза в день. Детям от 12 до 18 лет при остром воспалении назначают по 1 капсуле 4–5 раз в день, при хроническом воспалении – по 1 капсуле 2–3 раза в день. Взрослым назначают при остром воспалении по 2 капсулы 3–5 раз в день (6–10 капс/сут), при хроническом – по 2 капсулы 2–4 раза в день (4–8 капс/сут) [31, 32].

Стандартизированный миртол, который содержится в лекарственном препарате, обладает несколькими механизмами действия: муколитическое – миртол помогает уменьшить вязкость и эластичность секретов, которые образуются в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух. Это делает секреты менее густыми и более легкими для удаления, что облегчает освобождение дыхательных путей; мукокинетическое – способствует увеличению колебаний ресничек, которые находятся на поверхности слизистой оболочки. Это помогает ускорить движение слизи вдоль дыхательных путей, улучшая ее транспорт; мукорегуляторное действие – помогает нормализовать соотношение различных компонентов в назальном секрете, таких как нейтральные и кислые муцины. Это позволяет снизить вязкость секретов и увеличить скорость их удаления за счет мукоцилиарного транспорта; противовоспалительное действие – противовоспалительный эффект достигается путем снижения концентрации воспалительных медиаторов, таких как лейкотриены и простагландин E2, и оказания бактериостатического действия на патогенную флору, вызывающую синусит. Антиоксидантное действие

миртола стандартизированного связано с блокировкой активации лейкоцитов, торможением синтеза 5-липооксигеназы, образованием этилена, нейтрализацией свободных ОН-радикалов, таким образом, осуществляется коррекция повреждения клеток, вызванного процессами окисления и уменьшением токсического воздействия на слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух. Благодаря капсульной форме препарата активное вещество беспрепятственно проходит желудок, не раздражая его стенки, и начинает свою работу только в кишечнике, где практически полностью усваивается. Высвобождение активного вещества в кишечнике значительно увеличивает его биодоступность, приближая ее к 100%. Проникая в кровоток, миртол распространяется по всему организму, быстро достигая структур респираторного тракта, включая полость носа и околоносовые пазухи [33–36].

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка А., 28 лет, обратилась в ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» с жалобами на затруднение носового дыхания, гнойные выделения из носа, головную боль и дискомфорт в проекции верхнечелюстных пазух. В анамнезе перенесенная год назад коронавирусная инфекция, после которой стала беспокоить постоянная заложенность носа, частые слизистые выделения из полости носа. Настоящее обострение в течение семи дней, когда к заложенности присоединилась головная боль, давящие ощущения в проекции верхнечелюстных пазух и повышение температуры тела до 38 °С, в связи с чем пациентка обратилась в НИИ ЛОР. При осмотре наблюдалась пастозность мягких тканей лица, при перкуссии и пальпации в проекции верхнечелюстных пазух – болезненность. Эндоскопически гиперемия, отек слизистой полости носа, гнойное отделяемое в общих носовых ходах. На рентгенологическом снимке околоносовых пазух в носоподбородочной проекции уровень жидкости в обеих верхнечелюстных пазухах, снижение пневматизации лобных пазух. Пациентке была выполнена диагностическая пункция верхнечелюстных пазух с двух сторон, получено гнойное отделяемое. В соответствии с клиническими рекомендациями была назначена антибактериальная терапия, местные деконгестанты, ирригационная терапия, антигистаминные препараты. В качестве муколитической терапии назначен Респеро Миртол форте по 1 капсуле 3 раза в день. На 3-и сут. от начала лечения по результатам опроса улучшилось общее самочувствие, нормализовалась температура тела, купировались головные боли, улучшилось носовое дыхание. На повторной пункции верхнечелюстных пазух получено незначительное количество слизистого отделяемого. Эндоскопическая картина также показала значительную положительную динамику в виде уменьшения отека слизистой, отсутствия патологического отделяемого в носовых ходах. На контрольном осмотре на 7-е сут. от начала лечения жалоб пациентка не предъявляла, эндоскопическая картина нормализовалась полностью. Также была

выполнена ультразвуковая синусоскопия, данные которой говорили об отсутствии патологического отделяемого в верхнечелюстных пазухах.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

В СПб НИИ ЛОР обратилась пациентка К. 38 лет с жалобами на выраженную заложенность носа, стекание слизи в носоглотку в ночное время, периодически сухость в носу, лицевые боли с локализацией в области проекции верхнечелюстных пазух. Из анамнеза известно, что около полугода назад пациентка также перенесла коронавирусную инфекцию, заболевание протекало в легкой форме, но с длительной, около месяца, аносмией и постоянной заложенностью носа, в связи с чем на постоянной основе стала использовать топические сосудосуживающие препараты. Эндоскопическая картина: слизистая полости носа значительно отечна, ярко гиперемирована, нижние носовые раковины после анемизации сокращаются незначительно. В носовых ходах незначительное количество слизистого отделяемого. На МСКТ околоносовых пазух определяется неравномерное утолщение слизистой обеих верхнечелюстных пазух с наличием жидкостного компонента, отек соустьев обеих верхнечелюстных пазух, отек ячеек решетчатого лабиринта, клиновидная и лобные пазухи воздушны. От предложенной диагностической пункции пациентка отказалась. Учитывая данные анамнеза, инструментальных, рентгенологических и лабораторных методов исследования (в общем анализе крови изменений не наблюдалось), пациентке была назначена терапия: Респеро Миртол форте по 1 капсуле три раза в сутки, ирригационная терапия, топический глюкокортикостероидный препарат и антигистаминный препарат. На 3-и сут. от начала лечения на осмотре у пациентки было зафиксировано улучшение общего состояния, уменьшение заложенности носа, улучшение отхождения отделяемого из полости носа. На контрольном осмотре, на 7-е сут. от начала лечения, пациентка жалоб активно не предъявляла, эндоскопическая картина нормализовалась, при ультразвуковой синусоскопии содержимого в пазухах не определялось. Рекомендовано было продолжить прием интраназальных глюкокортикостероидов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам нашего обзора, учитывая Клинические рекомендации МЗ РФ от 2021 г., рекомендовано назначение средств растительного происхождения с доказанным противовоспалительным и муколитическим действием всем пациентам с острым риносинуситом. Можно рекомендовать применение стандартизированного миртола при отсутствии противопоказаний с целью ускорения разрешения симптомов заболевания в терапии острых риносинуситов как в сочетании с антибактериальными препаратами, так и в качестве монотерапии.



Поступила / Received 13.09.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2023  
Принята в печать / Accepted 28.09.2023

## Список литературы / References

- Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). *NICE Guideline*. 2020;(188). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261>.
- Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>.
- Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its Management. *Int J Biol Sci*. 2022;18(12):4768–4780. <https://doi.org/10.7150/ijbs.75056>.
- Lechner-Scott J, Levy M, Hawkes C, Yeh A, Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;55:103268. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103268>.
- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(6):408. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00896-0>.
- Lai CC, Hsu CK, Yen MY, Lee PI, Ko WC, Hsueh PR. Long COVID: An inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023;56(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.10.003>.
- Chee YJ, Fan BE, Young BE, Dalan R, Lye DC. Clinical trials on the pharmacological treatment of long COVID: A systematic review. *Med Virol*. 2023;95(1):e28289. <https://doi.org/10.1002/jmv.28289>.
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol Arch Intern Med*. 2023;133(4):16402. <https://doi.org/10.20452/pamw.16402>.
- Fernández-de-Las-Peñas C. Long COVID: current definition. *Infection*. 2022;50(1):285–286. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01696-5>.
- Кривопалов АА, Рязанцев СВ, Туриева ВВ. Местное лечение острого риносинусита в эпоху COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;(20):53–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-53-63>.
- Krivopalov AA, Ryazantsev SV, Turaeva VV. Local treatment of acute rhinosinusitis in the era of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(20):53–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-53-63>.
- The Lancet. Understanding long COVID: a modern medical challenge. *Lancet*. 2021;398(10302):725. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01900-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01900-0).
- Szabo S, Zayachkivska O, Hussain A, Muller V. What is really 'Long COVID'? *Inflammopharmacology*. 2023;31(2):551–557. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01194-0>.
- Tosato M, Ciciarello F, Zazzara MB, Pais C, Saveria G, Picca A et al.; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Team. Nutraceuticals and Dietary Supplements for Older Adults with Long COVID-19. *Clin Geriatr Med*. 2022;38(3):565–591. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2022.04.004>.
- Peluso MJ, Deeks SG. Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID. *Trends Immunol*. 2022;43(4):268–270. <https://doi.org/10.1016/j.it.2022.02.008>.
- Munblit D, O'Hara ME, Akrami A, Perego E, Olhio P, Needham DM. Long COVID: aiming for a consensus. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):632–634. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00135-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00135-7).
- Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 17 (14.12.2022)*. 2022. 260 с. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/061/254/original/BMP\\_COVID-19\\_V17.pdf?1671088207](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/061/254/original/BMP_COVID-19_V17.pdf?1671088207).
- Овчинников ПА, Дворянчиков ВВ, Янов ЮК. 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>.
- Ovchinnikov PA, Dvoryanchikov VV, Yanov YuK. Investigation of awareness issues of personnel of medical organizations of the otorhinolaryngological field in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(2):51–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-2-51-61>.
- Рязанцев СВ, Павлова СС. 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 SV, Pavlova SS. Nasal breathing difficulties in the practice of an otorhinolaryngologist: how can I help? *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(2):107–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-107-115>.
- Кривопалов АА, Рязанцев СВ, Алексанян ЮС, Глушенко АИ. 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>.
- Krivopalov AA, Ryazantsev SV, Aleksanyan YuS, Glushchenko AI. Effectiveness of a polyvalent antigenic complex including bacterial lysates in the treatment and prevention of rhinosinusitis against the background of ARVI and COVID-19 (clinical description). *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(7):52–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-047>.
- Шиленкова ВВ, Федосеева ОВ. Носовой цикл и риносинусит: новый взгляд на проблему. *Российская оториноларингология*. 2019;18(2):70–76. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-70-76>.
- Shilenkova VV, Fedoseeva OV. Nasal cycle and rhinosinusitis: a new look at the problem. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(2):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-70-76>.
- Гарашенко ТИ, Тарасова ГД, Юнусов АС. Поствирусный риносинусит у детей: возможности топической монотерапии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(1):110–117. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-110-117>.
- Garashchenko TI, Tarasova GD, Yunusov AS. Post-viral rhinosinusitis in children: the possibilities of topical monotherapy. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(1):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-110-117>.
- Лопатин АС, Арефьева НА, Бойко НВ, Гуров АВ, Карпищенко СА, Карпова ЕП и др. Резолюция совета экспертов «Алгоритм лечения острого риносинусита». *Российская оториноларингология*. 2020;19(6):102–111. Режим доступа: [https://entr.org/files/preview/2020/06/j\\_rus\\_LOR\\_6\\_2020.pdf](https://entr.org/files/preview/2020/06/j_rus_LOR_6_2020.pdf).
- Lopatin AS, Arefyeva NA, Boyko NV, Gurov AV, Karpishchenko SA, Karpova EP et al. Resolution of the Council of Experts "Algorithm for the treatment of acute rhinosinusitis". *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(6):102–111. (In Russ.) Available at: [https://entr.org/files/preview/2020/06/j\\_rus\\_LOR\\_6\\_2020.pdf](https://entr.org/files/preview/2020/06/j_rus_LOR_6_2020.pdf).
- Владимирова ТЮ, Храппо НС, Миронова ЕЮ. Эффективность применения препарата Нозефрин в комплексной терапии острого гнойного риносинусита. *Российская оториноларингология*. 2018;4(4):134–138. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-4-134-138>.
- Vladimirova TYu, Khrappo NS, Mironova EYu. The effectiveness of the drug Nazivin in the complex therapy of acute purulent rhinosinusitis. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2018;4(4):134–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-4-134-138>.
- Гарашенко ТИ, Карнеева ОВ, Тарасова ГД. Гипертонический раствор морской воды как альтернатива топическим деконгестантам. *Российская оториноларингология*. 2019;18(5):106–114. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-106-114>.
- Garashchenko TI, Karneeva OV, Tarasova GD. Hypertonic seawater solution as an alternative to topical decongestants. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(5):106–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-5-106-114>.
- Шамкина ПА, Кривопалов АА, Панченко ПИ, Рязанцев СВ. Возможности топической терапии бактериальных ЛОР-инфекций. *Медицинский совет*. 2021;18(4):44–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-44-54>.
- Shamkina PA, Krivopalov AA, Panchenko PI, Ryazantsev SV. Possibilities of topical therapy of bacterial ENT infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;18(4):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-44-54>.
- Рязанцев СВ, Павлова СС, Тырнова ЕВ. Возможности фитопрепаратов в современной стратегии терапии хронического полипозного риносинусита. *Медицинский совет*. 2021;(6):138–144. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-138-144>.
- Ryazantsev SV, Pavlova SS, Tarnova EV. The possibilities of phytopreparations in the modern strategy of treatment of chronic polypous rhinosinusitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(6):138–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-138-144>.
- Еремин СА, Рязанцев СВ, Ситников СИ, Высоцкая СС. Базисная терапия при вирусных заболеваниях верхних дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2023;17(7):188–195. <https://doi.org/10.21518/ms2022-052>.
- Eremin SA, Ryazantsev SV, Sitnikov SI, Vysotskaya SS. 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>.
- Рязанцев СВ, Мазеева ЕС, Будкова МА. Новые возможности лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет*. 2022;16(20):30–36. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-30-36>.
- Ryazantsev SV, Mazeina ES, Budkova MA. New treatment options for acute respiratory viral infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(20):30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-30-36>.
- Рязанцев СВ, Павлова СС. Современные подходы к лечению острого синусита. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(18):40–45. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-18-40-45>.
- Ryazantsev SV, Pavlova SS. Modern approaches to the treatment of acute sinusitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(18):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-18-40-45>.

31. Коркмазов МЮ, Корнова НВ, Гизингер ОА. Рациональный подход медикаментозной терапии острого бактериального синусита у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. *Медицинский совет*. 2022;16(23):126–135. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-126-135>.
32. Киселев АБ, Чаукина ВА, Андамова ОВ. Эффективность эфирных масел в лечении острого вирусного риносинусита. *Медицинский совет*. 2023;17(7):33–38. <https://doi.org/10.21518/ms2023-116>.
33. Рязанцев СВ, Кривопапов АА, Шамкина ПА. Возможности назначения фитопрепаратов в комплексном лечении острых риносинуситов. *Медицинский совет*. 2020;16(18):18–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-18-25>.
34. Артюшкин СА, Рязанцев СВ, Еремина НВ, Еремин СА. Современные фитосекретолитики в лечении острого риносинусита. *Медицинский совет*. 2018;8(8):98–102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-98-102>.
35. Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Меркушина АВ, Дедова МГ. Использование фитопрепаратов в профилактике и лечении патологии дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2019;12(12):64–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-64-69>.
36. Серебрякова ИЮ, Гаращенко ТИ, Кузнецов АО, Ахиян АО. Применение мукосекретолитиков растительного происхождения в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2021;6(133):133–137. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-133-137>.

**Вклад авторов.** Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

**Contribution of authors.** All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

#### Информация об авторах:

**Рязанцев Сергей Валентинович**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; [professor.ryazantsev@mail.ru](mailto:professor.ryazantsev@mail.ru)  
**Балацкая Ксения Андреевна**, старший преподаватель, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; [bka883@yandex.ru](mailto:bka883@yandex.ru)

#### Information about authors:

**Sergei V. Ryazantsev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Coordination Work with the Regions, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; [professor.ryazantsev@mail.ru](mailto:professor.ryazantsev@mail.ru)  
**Kseniya A. Balatskaya**, Researcher, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; [bka883@yandex.ru](mailto:bka883@yandex.ru)

## Актуальные аспекты лечения острого тонзиллофарингита: место топической терапии

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

**Ж.Т. Мокоян**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6537-0510>, god\_zhan@mail.ru

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

**Д.И. Сагова**, <https://orcid.org/0000-0002-9228-3727>, imadeysy@gmail.com

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

### Резюме

Проблема острого тонзиллофарингита сохраняет свою актуальность, несмотря на огромное количество исследований. Боль в горле является ведущей жалобой пациентов с острым тонзиллофарингитом. Этиологическим фактором острого тонзиллофарингита в большинстве случаев является вирус. Ведущая роль принадлежит риновирусам, также коронавирусы и аденовирусы могут стать причиной острого тонзиллофарингита. Согласно современным клиническим рекомендациям, практически единственным показанием для назначения системной антибактериальной терапии осталась подтвержденная БГСА (бета-гемолитический стрептококк группы А) этиология острого тонзиллофарингита. Соответственно, наиболее важными в обследовании пациента с симптомами острого тонзиллофарингита являются критерии, подтверждающие бактериальную этиологию заболевания, а именно стрептококковую. Учитывая сроки выполнения стандартного микробиологического исследования, для быстрой оценки клинической картины используются специальные шкалы, согласно которым пациент набирает определенное количество баллов в зависимости от соответствия определенным критериям. Наиболее широко используется шкала МакАйзека, которая учитывает помимо клинической картины возраст пациента. При этом в клинической практике часто встречаются случаи самостоятельного необоснованного начала приема системных антибактериальных препаратов пациентами в связи с выраженным болевым синдромом, который им не удалось купировать применением топических средств. Таким образом, своевременное назначение эффективных для купирования болевого синдрома топических препаратов занимает важное место в ведении пациентов как с вирусным, так и с бактериальным острым тонзиллофарингитом. В статье представлена серия клинических случаев острого тонзиллофарингита, которую можно охарактеризовать сложностью дифференциальной диагностики. На примере собственных наблюдений авторы демонстрируют важность своевременной эффективной топической терапии, в частности антисептическим препаратом Митрасептин-ПРО (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний).

**Ключевые слова:** боль в горле, купирование болевого синдрома, вирусная инфекция, бактериальная инфекция, симптоматическая терапия, местная терапия, Митрасептин-ПРО, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний

**Для цитирования:** Свистушкин ВМ, Мокоян ЖТ, Свистушкин МВ, Сагова ДИ. Актуальные аспекты лечения острого тонзиллофарингита: место топической терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(19):40–47. <https://doi.org/10.21518/ms2023-356>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Current aspects of the treatment of acute tonsillopharyngitis: the place of topical therapy

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

**Zhanna T. Mokoyan**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6537-0510>, god\_zhan@mail.ru

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

**Deysy I. Sagova**, <https://orcid.org/0000-0002-9228-3727>, imadeysy@gmail.com

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

### Abstract

The problem of acute tonsillopharyngitis remains relevant despite a huge amount of research. According to modern clinical guidelines, practically the only indication for prescribing systemic antibacterial therapy remains the GAS etiology of acute tonsillopharyngitis. At the same time, in clinical practice there are often cases of patients independently and unjustifiably starting to take systemic antibacterial drugs due to severe pain, which they were unable to relieve with the use of topical drugs. Most cases of acute tonsillopharyngitis are of a viral etiology. According to the modern guidelines, there is almost the one and only indication for antibiotics in patients with acute tonsillitis. Taking into account, the timing of a standard microbiological study, special clinical scales are used to quickly assess the clinical picture, according to which the patient scores a certain number of points depending on whether certain criteria are met. The most widely used is the McIsaac scale, which takes into account, in addition to the clinical picture, the patient's age. At the same time, in clinical practice there are

often cases of patients independently and unjustifiably starting to take systemic antibacterial drugs due to severe pain, which they were unable to relieve with the use of topical drugs. Thus, timely prescription of topical drugs effective for pain relief occupies an important place in the management of patients with both viral and bacterial acute tonsillopharyngitis. The article presents a series of clinical cases of acute tonsillopharyngitis, which can be characterized by the complexity of differential diagnosis. Using their own observations as an example, the authors demonstrate the importance of timely effective topical therapy, in particular with the antiseptic drug Mitrseptin-PRO (benzylidimethylmyristoylamino-propylammonium).

**Keywords:** sore throat, pain relief, viral infection, bacterial infection, symptomatic treatment, local treatment, Mitrseptin-PRO, benzylidimethyl-myristoylamino-propylammonium

**For citation:** Svistushkin VM, Mokoyan ZhT, Svistushkin MV, Sagova DI. Current aspects of the treatment of acute tonsillopharyngitis: the place of topical therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(19):40–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-356>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Среди нозологических форм острых респираторных вирусных инфекций наиболее распространенной является острый тонзиллофарингит [1]. Как правило, независимо от этиологии, преобладающим симптомом в клинической картине острого тонзиллофарингита является боль в горле [1]. Согласно данным зарубежной литературы, боль в горле является частой причиной первичного обращения к врачу общей практики. Так, среди всех первичных консультаций терапевта основной жалобой пациентов является боль в горле в 2,7% случаев в Германии и в 10% случаев в Австралии [2, 3]. В соответствии с результатами систематического обзора литературы с метаанализом, частота возникновения острой боли в горле у детей объединенной общей популяции составляет 82,5 случая на 100 детей в год [4].

Этиологическим фактором острого тонзиллофарингита в большинстве случаев является вирус. Ведущая роль принадлежит риновирусам, также коронавирусы и аденовирусы могут стать причиной острого тонзиллофарингита [1]. Герпесвирусные инфекции у детей не перестают быть актуальной проблемой в аспекте развития острого тонзиллофарингита. К особенностям герпесвирусной инфекции, определяющим важность проблемы, можно

отнести глобальное распространение в популяции (около 96%), разнообразные пути передачи инфекции, практически пожизненное персистирование в организме, полиморфизм клинической картины [5].

По данным литературы, на острые тонзиллиты бактериальной этиологии приходится от 5 до 15% случаев во взрослой популяции и 15–37% в детской [6–9]. Наиболее значимым бактериальным возбудителем острого тонзиллофарингита является бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) в связи с риском развития тяжелых осложнений, необходимостью элиминации возбудителя и, соответственно, назначения антибактериальной терапии. В последней редакции клинических рекомендаций в разделе «классификация» выделяют стрептококковый и нестрептококковый (или вирусный) тонзиллит [1]. Известно, что распространенность БГСА-тонзиллита у пациентов разных возрастных групп несколько отличается. Так, минимальная вероятность развития БГСА-тонзиллита отмечается у детей до 3 лет и у пациентов старше 45 лет [1]. Данные различия нашли отражение в клинических шкалах для определения тактики ведения пациентов с острым тонзиллофарингитом. Наиболее часто в клинической практике используются шкалы МакАйзека и Центора (табл. 1, 2) [10]. Согласно шкале Центора, риск БГСА тонзиллита зависит от количества характерных для

● **Таблица 1.** Шкала Центора 1981 г.

● **Table 1.** Centor score (1981)

| Баллы | Риск стрептококковой этиологии острого тонзиллита (БГСА) |
|-------|----------------------------------------------------------|
| 4     | 56                                                       |
| 3     | 32                                                       |
| 2     | 15                                                       |
| 1     | 6,5                                                      |
| 0     | 2,5                                                      |

● **Таблица 2.** Модифицированная шкала МакАйзека 1998 г.

● **Table 2.** Modified Mclsaac score (1998)

| Шаг 1                                                     |       | Шаг 2                                                                                   |                                         |                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Критерий                                                  | Баллы | Выбор наиболее подходящей тактики ведения пациентов в соответствии с набранными баллами |                                         |                                                                                                                             |
| Повышение t тела выше 38 °C                               | 1     | Суммарное количество баллов                                                             | Вероятность стрептококковой инфекции, % | Предлагаемая тактика                                                                                                        |
| Отсутствие кашля                                          | 1     |                                                                                         |                                         |                                                                                                                             |
| Выраженный регионарный (передне-шейная группа) лимфаденит | 1     | 0                                                                                       | 2–3                                     | Не требуется микробиологического исследования и назначения антибактериальной терапии                                        |
| Отек небных миндалин и экссудация (налёт на миндалинах)   | 1     | 1                                                                                       | 4–6                                     | Требуется микробиологическое исследование, антибактериальная терапия только в случае подтверждения бактериальной этиологии  |
| Возраст 3–14 лет                                          | 1     | 2                                                                                       | 10–12                                   |                                                                                                                             |
| Возраст 15–44 года                                        | 0     | 3                                                                                       | 27–28                                   | Требуется микробиологическое исследование; антибактериальная терапия назначается на основании тяжести клинических симптомов |
| Возраст 45 лет и старше                                   | -1    | 4                                                                                       | 38–63                                   |                                                                                                                             |

бактериального тонзиллита симптомов [11]. Следует отметить, что изначально данные критерии не были валидированы для детской популяции. В дальнейшем возраст также был включен в критерии, и тест валидировали не только на взрослых, но и на детях. Данной модифицированной шкалой МакАйзека активно пользуются в рутинной клинической практике врачи-оториноларингологи для определения тактики ведения пациентов с острым тонзиллитом [12]. Перечисленные шкалы наиболее просты и широко используются в практике, однако не являются единственными. Основная задача таких шкал – эффективная ассистенция в быстром определении тактики ведения пациентов для уменьшения частоты случаев необоснованного назначения антибактериальной терапии [10].

Сложно выделить отдельные клинические симптомы – патогномоничные для тонзиллофарингита определенной этиологии. Основными жалобами пациентов с острым тонзиллофарингитом (ОТФ) являются боль в горле и повышение температуры тела [1]. Традиционно считается, что ОТФ вирусной этиологии сопровождается катаральными явлениями в полости носа и кашлем. В то же время встречаются случаи изолированного острого тонзиллита вирусной этиологии и наиболее ярким примером служит инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна – Барра [13].

Наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики стрептококкового тонзиллита является микробиологическое исследование отделяемого слизистой оболочки небных миндалин. Однако объективность результатов в большой степени зависит от правильности взятия мазка слизистой оболочки и техники культивирования полученного материала. В литературе описаны случаи, когда результаты микробиологического исследования не соответствовали клиническому течению заболевания и лабораторным показателям, что с учетом высокой чувствительности и специфичности метода может быть обусловлено нарушением техники взятия мазка или нетипичной клинической картиной [9].

В клинической картине ОТФ, независимо от этиологии, преобладает болевой синдром. Помимо боли в горле ОТФ характеризуется острым началом, повышением  $t$  тела, регионарной лимфаденопатией.

В соответствии с текстом клинических рекомендаций, этиотропная терапия требуется при доказанной бактериальной инфекции или при высоко вероятной стрептококковой этиологии [1]. Не рекомендуется назначение антибактериальных препаратов при вирусной инфекции, ввиду ее неэффективности. Более того, антибиотикотерапия при острой вирусной инфекции не способна предотвратить присоединение бактериальной инфекции. В качестве антибактериальных препаратов первой линии рекомендованы незащищенные пенициллины, которые обладают высокой активностью в отношении бета-гемолитического стрептококка группы А [1]. При этом применение защищенных аминопенициллинов оправдано лишь в случае рецидивирующей стрептококковой инфекции для преодоления возможных механизмов резистентности микроорганизма. При наличии у пациента аллергии

на пенициллины, лечение рекомендуется начинать с цефалоспоринов 2-го или 3-го поколения [1, 14]. Также, согласно клиническим рекомендациям, при наличии у пациента в анамнезе анафилактической реакции на бета-лактамы антибактериальные препараты, следует использовать макролиды или линкозамиды [1].

Симптоматическая терапия, как системная, так и местная, занимает важное место в лечении пациентов с ОТФ, т. к. быстрое купирование болевого синдрома очень значимо для пациента. В качестве препаратов системного действия рекомендовано использование ибупрофена, парацетамола и ацетилсалициловой кислоты [1]. Однако данную группу препаратов рекомендовано применять лишь по строгим показаниям, в частности при фебрильной лихорадке, т. к. необоснованное медикаментозное купирование лихорадки может затруднить объективную оценку эффективности антибактериальной терапии при стрептококковой инфекции [1]. В то же время местная терапия способна в значительной степени улучшить состояние больного. Для местной терапии ОТФ используются различные группы препаратов, в основном предпочтение отдается топическим противовоспалительным средствам и препаратам с антисептическими компонентами, обладающими широкой противовирусной и антибактериальной активностью.

## СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

### Клинический случай 1

Пациент М. 29 лет предъявляет жалобы на выраженную боль в горле, повышение  $t$  тела до  $38^{\circ}\text{C}$ , наличие эрозий слизистой оболочки полости рта. Со слов пациента, заболел остро 6 дней назад, с первого дня заболевания получал перорально антибактериальный препарат из группы макролидов, а также перорально противовирусный препарат с противогерпетической активностью. Пациент в связи с отсутствием положительной динамики обратился на прием, катаральных явлений и кашля нет, при осмотре отмечается регионарный лимфаденит. При фарингоскопии обнаружено доминирующее вовлечение в патологический процесс правой небной миндалины – гиперемия небных миндалин, экссудация больше справа, белый налет на миндалине, имеющий четкие контуры и не выходящий за пределы небных дужек (рис. 1). Назначен клинический анализ крови, по данным которого у пациента лейкоцитоз ( $13,42 \times 10^9/\text{л}$ ), при этом в лейкоцитарной формуле отмечено повышение относительного количества нейтрофилов (81,3%). Выполнен экспресс-тест – положительный. В связи с неэффективностью назначенной терапии, изменениями лабораторных показателей, характерными для бактериальной инфекции и положительным результатом теста, было принято решение о смене антибиотика на препарат из группы аминопенициллинов, также была назначена местная симптоматическая терапия – Митрасептин-ПРО в форме аэрозоля (международное непатентованное наименование: бензилдиметил-миристоиламино-пропил-аммоний) по 4 орошения задней стенки глотки 4 раза в сут. в течение 5 дней.

● **Рисунок 1.** Орофарингоскопическая картина у пациента М. 29 лет

● **Figure 1.** Oropharyngoscopic status in a 29-year-old patient M.



В составе данного препарата антисептическое средство, противовирусное и бактерицидное действие которого реализуется через гидрофобное взаимодействие с мембранами микроорганизмов, приводящее к их разрушению.

На 2-е сут. после начала скорректированной терапии пациент отметил значимое улучшение, нормализацию  $t$  тела, на 4-е сут. полная нормализация клинической картины.

В данном клиническом случае острого бактериально-го тонзиллофарингита обнаруживалась не совсем типичная фарингоскопическая картина, что, возможно, и стало причиной неадекватной стартовой терапии.

### Клинический случай 2

Пациентка Д. 28 лет обратилась на прием с жалобами на ощущение инородного тела в горле, умеренную боль в горле. Температура тела в норме, катаральных явлений и кашля нет. При осмотре отмечается умеренный регионарный лимфаденит справа. При фарингоскопии: небные миндалины умеренно инфильтрированы, слизистогнойный налет в области лакун миндалин. Соответственно, по шкале МакАйзека пациентка набирает 2 балла, и, согласно предлагаемой тактике, антибактериальная терапия показана данной пациентке лишь при положительном экспресс-тесте либо при микробиологическом подтверждении. Стрептатест – отрицательный. У пациентки был взят анализ крови, рекомендована местная симптоматическая терапия – Митрасептин-ПРО (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний). Схема терапии была идентичной предыдущему клиническому наблюдению.

На фоне начатой топической терапии пациентка отметила значительное уменьшение болевого синдрома, однако при мезофарингоскопии отмечалось появление гиперемии и инфильтрации небных миндалин. По данным клинического анализа крови отмечается лейкопения (4,24 тыс/мкл), моноциты – 11,6% (норма 3,0–11,0), лимфоциты – 18,2% (норма 19,0–37,0), Ig M

к вирусу Эпштейна – Барра – не обнаружены, С-реактивный белок – 13,0 мг/л. Рекомендовано продолжить симптоматическую терапию. На 10-е сут. от начала заболевания отмечена нормализация фарингоскопической картины (рис. 2).

Данный клинический случай подтверждает невозможность однозначной дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной этиологии острого тонзиллофарингита по фарингоскопической картине. Также продемонстрировано нетипичное длительное сохранение фарингоскопических признаков воспаления – отечность небных миндалин и экссудация, несмотря на проводимое лечение и купирование болевого синдрома, и нормализация клинической картины на 10-е сут. заболевания.

### Клинический случай 3

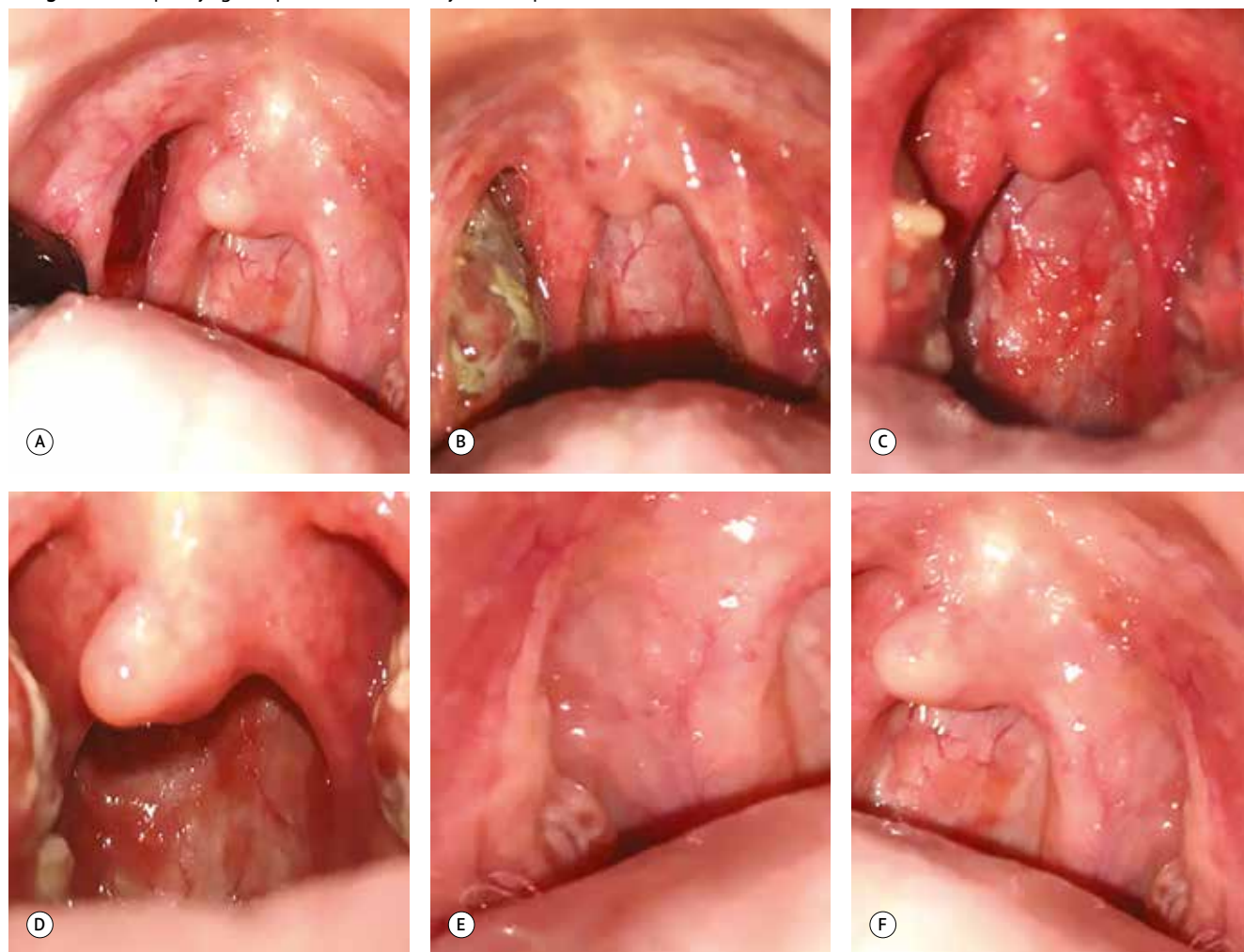
Пациентка К. 15 лет обратилась в клинику с жалобами на выраженную боль в горле, общую слабость, налеты на миндалинах, субфебрилитет. Данные жалобы беспокоят 2-е сут, обратилась в связи с выраженной болью в горле, самостоятельно лечение не начинала. На момент осмотра катаральных явлений в полости носа не обнаружено,  $t$  тела 37,2 °C, жалоб на кашель не предъявляет. Из анамнеза известно, что данный эпизод боли в горле и повышения  $t$  тела – третий за последние 3 мес. Предыдущие эпизоды завершались нормализацией клинической картины к 10–12-му дню заболевания. Со слов пациентки, по поводу первого эпизода пациентке был назначен антибиотик из группы респираторных фторхинолонов в течение 10 дней, по поводу второго эпизода пациентка самостоятельно принимала антибактериальный препарат из группы макролидов в течение 6 дней. При фарингоскопии обнаружены отечность и гиперемия небных миндалин (рис. 3), умеренный лакунарный налет, также отмечается регионарная лимфаденопатия.

Учитывая анамнез пациентки и возраст, в первую очередь требовали исключения рецидивирующий стрептококковый тонзиллит и периодическая болезнь. Согласно критериям Центора и шкале МакАйзека данная клиническая картина оценена в 3 балла, соответственно, пациентка не нуждалась в немедленном начале антибиотикотерапии.

В соответствии с клиническими рекомендациями, пациентке выполнен стрептатест – получен отрицательный результат, взят мазок. Несмотря на клиническую картину и подозрения на рецидивирующую стрептококковую этиологию, пациентке назначено только симптоматическое лечение – Митрасептин-ПРО в форме аэрозоля. На фоне местной терапии пациентка отметила значительное улучшение самочувствия, купирование боли. При контрольном осмотре спустя 3 дня отмечено значительное улучшение состояния пациентки, фарингоскопическая картина в норме. По данным микробиологического исследования в материале обнаружен рост условно-патогенной флоры: *Streptococcus agalacticae*  $10^3$ , *Streptococcus viridans*  $10^5$ . Соответственно, назначения антибактериальной системной терапии не требовалось. При продолжении симптоматической терапии была

● **Рисунок 2.** Орофарингоскопическая картина у пациентки Д. 28 лет

● **Figure 2.** Oropharyngoscopic status in a 28-year-old patient D.



Примечание. А – 1-е сутки, В – 2-е сутки, С – 3-и сутки, D – 4-е сутки, E, F – 10-е сутки, нормализация состояния

● **Рисунок 3.** Орофарингоскопическая картина у пациентки К. 15 лет

● **Figure 3.** Oropharyngoscopic status in a 15-year-old patient K.



отмечена нормализация клинической картины на 6-е сут. заболевания. Данный клинический случай также демонстрирует нехарактерную для вирусного тонзиллита фарингоскопическую картину и высокую эффективность топической монотерапии при остром вирусном тонзиллофарингите.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема ведения пациентов с острым тонзиллофарингитом остается актуальной, несмотря на огромное количество исследований, посвященных данной теме [15–17]. Наиболее дискуссионными являются вопросы подтверждения бактериальной этиологии тонзиллофарингита, сравнительной эффективности клинических шкал и экспресс-тестов для подтверждения стрептококковой этиологии острого тонзиллита [15, 18, 19]. На сегодняшний день практически единственным показанием для назначения системной антибактериальной терапии пациентам с ОТФ является подтвержденная стрептококковая инфекция [1, 15–17]. Помимо БГСА, назначения антибиотиков требуют крайне редкие случаи

гонококковой ангины, или ангины Симановского – Плаута – Венсана [1, 20, 21].

В последнее время, особенно после пандемии COVID-19, в амбулаторной практике часто встречается ОТФ с неоднозначной клинической картиной, которая не позволяет даже с помощью шкал клинической оценки достоверно определить тактику ведения пациента [14, 22, 23]. В таких случаях на первое место в лечении пациентов с наиболее вероятным вирусным происхождением заболевания выходит местная терапия. Существует 3 основных способа доставки топических препаратов – спрей, раствор для полоскания и таблетки для рассасывания [24–27]. Согласно проведенному в 2023 г. сравнительному исследованию, использование топического препарата в форме аэрозоля у пациентов с болью в горле, приводило к более быстрому купированию боли [28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фармакокинетика препарата, используемого в форме аэрозоля в ротоглотке, наиболее эффективна. Следует отметить, что использование аэрозоля

в раннем детском возрасте не рекомендовано ввиду риска развития ларингоспазма. Также авторы отметили более быстрое купирование болевого синдрома при использовании топических анальгетиков в форме аэрозоля по сравнению с пероральным приемом анальгетиков. Возможность быстрого купирования боли у пациентов с отсутствием очевидных признаков бактериальной инфекции и необходимостью немедленного начала антибактериальной терапии является важным аспектом в недопущении самостоятельного начала необоснованного приема системных антибактериальных препаратов [29, 30]. Представленные клинические случаи демонстрируют высокую эффективность топического применения препарата Митрасептин-ПРО как в качестве монотерапии у пациентов с острым тонзиллофарингитом вирусной этиологии, так и в сочетании с системной антибактериальной терапией при необходимости. Таким образом, грамотное своевременное начало эффективной топической терапии также вносит определенный вклад в борьбу с нарастающей антибиотикорезистентностью.



Поступила / Received 31.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2023

Принята в печать / Accepted 29.09.2023

## Список литературы / References

1. Дайхес НА, Баранов АА, Лобзин ЮВ, Намазова-Баранова ЛС, Козлов РС, Поляков ДП и др. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/306\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/306_2).
2. Krüger K, Töpfner N, Berner R, Windfuhr J, Oltrogge JH. Clinical Practice Guideline: Sore Throat. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(11):188–194. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0121>.
3. Kenealy T. Sore throat. *BMJ Clin Evid.* 2014;(2014):1509. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275136/>.
4. Pearce S, Bowen AC, Engel ME, de la Lande M, Barth DD. The incidence of sore throat and group A streptococcal pharyngitis in children at high risk of developing acute rheumatic fever: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2020;15(11):e0242107. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242107>.
5. Бокковой АГ. Герпесвирусные инфекции у детей – актуальная проблема современной клинической практики. *Детские инфекции.* 2010;(2):3–7. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/herpesvirusnye-infektsii-u-detey-aktualnaya-problema-sovremennoy-klinicheskoy-praktiki>. Bokovoy AG. Herpesvirus infections in children – a vital problem of contemporary clinical practice. *Children Infections.* 2010;(2):3–7. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/herpesvirusnye-infektsii-u-detey-aktualnaya-problema-sovremennoy-klinicheskoy-praktiki>.
6. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):e86–e102. <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>.
7. McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ.* 2000;163(7):811–815. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11033707/>.
8. Яковлев СВ, Рафальский ВВ, Сидоренко СВ, Спичак ТВ (ред.). *Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации.* М.: Пре100 Принт; 2016. 144 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/antib.pdf>.
9. Oliver J, Malliya Wadu E, Pierce N, Moreland NJ, Williamson DA, Baker MG. Group A Streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(3):e0006335. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006335>.
10. ESCMID Sore Throat Guideline Group; Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl 1):1–28. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x>.
11. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making.* 1981;1(3):239–246. <https://doi.org/10.1177/0272989x8100100304>.
12. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ.* 1998;158(1):75–83. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9475915/>.
13. Çağlar İ, Topal S, Çokboz M, Düzgöl M, Kara A, Bayram SN et al. Clinical features and laboratory findings in children hospitalized with acute Epstein-Barr virus infection: a cross-sectional study in a tertiary care hospital. *Türk J Pediatr.* 2019;61(3):368–373. <https://doi.org/10.24953/turkjpeds.2019.03.008>.
14. Esposito S, Novelli S, D'Errico G. Treatment of acute bacterial tonsillopharyngitis in pediatrics: a meta-analysis. *Infez Med.* 2005;13(4):241–250. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17405235/>.
15. Карпищенко СА, Колесникова ОМ. Современное решение в лечении острого тонзиллофарингита. *ПМЖ.* 2023;(1):46–50. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennoe\\_reshenie\\_v\\_lechenii\\_ostrog\\_tonzillofaringita/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennoe_reshenie_v_lechenii_ostrog_tonzillofaringita/). Karpischenko SA, Kolesnikova OM. Modern solution in the treatment of acute tonsillopharyngitis. *RMJ.* 2023;(1):46–50. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennoe\\_reshenie\\_v\\_lechenii\\_ostrog\\_tonzillofaringita/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennoe_reshenie_v_lechenii_ostrog_tonzillofaringita/).
16. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12(12):CD000023. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000023.pub5>.
17. Piñeiro Pérez R, Álvarez González F, Baquero-Artigao F, Cruz Cañete M, de la Flor I, Bru J, Fernández Landaluce A et al. Diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis. Consensus document update. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;93(3):206.e1–206.e8. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.05.004>.
18. Schaad UB. Acute streptococcal tonsillopharyngitis: a review of clinical efficacy and bacteriological eradication. *J Int Med Res.* 2004;32(1):1–13. <https://doi.org/10.1177/147323000403200101>.
19. Карнеева ОВ, Дайхес НА, Поляков ДП. Протоколы диагностики и лечения острых тонзиллофарингитов. *ПМЖ.* 2015;23(6):307–310. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Protokoly\\_dagnostiki\\_i\\_lecheniya\\_ostryh\\_tonzillofaringitov/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Protokoly_dagnostiki_i_lecheniya_ostryh_tonzillofaringitov/). Karneeva OV, Dykhes NA, Polyakov DP. Protocols for the diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis. *RMJ.* 2015;23(6):307–310. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Protokoly\\_dagnostiki\\_i\\_lecheniya\\_ostryh\\_tonzillofaringitov/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Protokoly_dagnostiki_i_lecheniya_ostryh_tonzillofaringitov/).

20. Морозова СВ. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики и лечения острых фарингеальных инфекционно-воспалительных заболеваний. *Лечащий врач*. 2010;(3):72–74. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2010/03/12363878>.  
Morozova SV. Current issues in differential diagnosis and treatment of acute pharyngeal infectious inflammatory diseases. *Lechaschi Vrach*. 2010;(3):72–74. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/03/12363878>.
21. Акимкин ВГ, Карниз АФ, Пономарев СВ. Случай сочетания ангины Симановского-Плаута-Венсана с дифтерией зева. *Военно-медицинский журнал*. 1995;316(9):68. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35065970>.  
Akimkin VG, Karniz AF, Ponomarev SV. A case of a combination of Simanovsky-Plaut-Vincent angina with diphtheria of the pharynx. *Military Medical Journal*. 1995;316(9):68. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35065970>.
22. Крюков АИ, Ивойлов АЮ, Кулагина МИ. Острый тонзиллит у детей: диагностика, прогностическое значение, современное лечение. *Медицинский совет*. 2015;(3):56–59. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/138/0>.  
Kryukov AI, Ivoylov AY, Kulagina MI. Acute tonsillitis in children: diagnosis, predictive value, treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(3):56–59. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/138/0>.
23. Туровский АБ, Талалайко ЮВ, Изотова ГН, Захарова АФ, Киселева ОА, Чумакова ПЛ. Острый тонзиллофарингит. *РМЖ*. 2009;(19):1245. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Ostryy\\_tonzillofaringit/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Ostryy_tonzillofaringit/).  
Turovsky AB, Talalaiko YuV, Izotova GN, Zakharova AF, Kiseleva OA, Chumakova PL. Acute tonsillopharyngitis. *RMJ*. 2009;(19):1245. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Ostryy\\_tonzillofaringit/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Ostryy_tonzillofaringit/).
24. Старостина СВ. Боль в горле: эффективность топической терапии. *РМЖ*. 2014;22(9):666–669. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Boly\\_v\\_gorle\\_effektivnosty\\_topicheskoy\\_terapii/](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Boly_v_gorle_effektivnosty_topicheskoy_terapii/).  
Starostina SV. Sore throat: effectiveness of topical therapy. *RMJ*. 2014;22(9):666–669. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Boly\\_v\\_gorle\\_effektivnosty\\_topicheskoy\\_terapii/](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Boly_v_gorle_effektivnosty_topicheskoy_terapii/).
25. Морозова СВ, Митюк АМ. Принципы дифференциальной диагностики и топической терапии острых воспалительных заболеваний глотки. *РМЖ*. 2011;19(8):525–529. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Principy\\_differentsialnoy\\_dagnostiki\\_i\\_topicheskoy\\_terapii\\_ostrykh\\_vospalitelnykh\\_zabolevaniy\\_glotki/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Principy_differentsialnoy_dagnostiki_i_topicheskoy_terapii_ostrykh_vospalitelnykh_zabolevaniy_glotki/).  
Morozova SV, Mityuk AM. Principles of differential diagnosis and topical therapy of acute inflammatory diseases of the pharynx. *RMJ*. 2011;19(8):525–529. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Principy\\_differentsialnoy\\_dagnostiki\\_i\\_topicheskoy\\_terapii\\_ostrykh\\_vospalitelnykh\\_zabolevaniy\\_glotki/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Principy_differentsialnoy_dagnostiki_i_topicheskoy_terapii_ostrykh_vospalitelnykh_zabolevaniy_glotki/).
26. Бойкова НЗ, Гаращенко ТИ. Топическая терапия при острых тонзиллофарингитах. *Лечащий врач*. 2014;(9):32. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/09/15436049>.  
Boykova NE, Garashchenko TI. Topical therapy in acute tonsillopharyngitis. *Lechaschi Vrach*. 2014;(9):32. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/09/15436049>.
27. Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Топоркова ЛА, Карпова ОЮ. Возможности топических этиотропных препаратов в лечении больных острым тонзиллофарингитом. *РМЖ*. 2018;26(10):97–102. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti\\_topicheskikh\\_etiotropnykh\\_preparatov\\_v\\_lechenii\\_bolnykh\\_ostrykh\\_tonzillofaringitom/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_topicheskikh_etiotropnykh_preparatov_v_lechenii_bolnykh_ostrykh_tonzillofaringitom/).  
Svistushkin VM, Nikiforova GN, Toporkova LA, Karpova OYu. Possibilities of topical etiotropic drugs in the treatment of patients with acute tonsillopharyngitis. *RMJ*. 2018;26(10):97–102. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti\\_topicheskikh\\_etiotropnykh\\_preparatov\\_v\\_lechenii\\_bolnykh\\_ostrykh\\_tonzillofaringitom/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_topicheskikh_etiotropnykh_preparatov_v_lechenii_bolnykh_ostrykh_tonzillofaringitom/).
28. Perlik V, Kulasekaran A, Coutinho G, Votava M, Cardot JM. Relationship between Pharmacokinetic Profile and Clinical Efficacy Data of Three Different Forms of Locally Applied Flurbiprofen in the Mouth/Throat. *Pharmaceutics*. 2023;15(7):1863. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071863>.
29. Карпищенко СА, Колесникова ОМ. Местная терапия острого тонзиллофарингита. *РМЖ*. 2022;(2):50–54. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mestnaya\\_terapiya\\_ostrogo\\_tonzillofaringita/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mestnaya_terapiya_ostrogo_tonzillofaringita/).  
Karpishchenko SA, Kolesnikova OM. Topical therapy of acute tonsillopharyngitis. *RMJ*. 2022;(2):50–54. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mestnaya\\_terapiya\\_ostrogo\\_tonzillofaringita/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mestnaya_terapiya_ostrogo_tonzillofaringita/).
30. Кунельская НЛ, Изотова ГН, Лучшева ЮВ, Волошина ИА, Артемьев МЕ, Кудрявцева ЮС. Сочетанная местная терапия при заболеваниях ротоглотки. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(2):62–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10334406>.  
Kunelskaya NL, Izotova GN, Luchsheva YuV, Voloshina IA, Artemyev ME, Kudryavtseva YuS. Combined local therapy in oropharyngeal diseases. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2008;(2):62–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10334406>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – В.М. Свистушкин, М.В. Свистушкин  
 Написание текста – Ж.Т. Мокоян  
 Сбор и обработка материала – Ж.Т. Мокоян, М.В. Свистушкин, Д.И. Сагова  
 Обзор литературы – В.М. Свистушкин, Ж.Т. Мокоян  
 Перевод на английский язык – Ж.Т. Мокоян  
 Анализ материала – В.М. Свистушкин, Ж.Т. Мокоян, М.В. Свистушкин, Д.И. Сагова  
 Статистическая обработка – М.В. Свистушкин, Д.И. Сагова  
 Редактирование – В.М. Свистушкин, Ж.Т. Мокоян, М.В. Свистушкин, Д.И. Сагова  
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.М. Свистушкин

### Contribution of authors:

Concept of the article – Valery M. Svistushkin, Mikhail V. Svistushkin  
 Text development – Zhanna T. Mokoyan  
 Collection and processing of material – Zhanna T. Mokoyan, Mikhail V. Svistushkin, Deysy I. Sagova  
 Literature review – Valery M. Svistushkin, Zhanna T. Mokoyan  
 Translation into English – Zhanna T. Mokoyan  
 Material analysis – Valery M. Svistushkin, Zhanna T. Mokoyan, Mikhail V. Svistushkin, Deysy I. Sagova  
 Statistical processing – Valery M. Svistushkin, Zhanna T. Mokoyan, Deysy I. Sagova  
 Editing – Valery M. Svistushkin, Zhanna T. Mokoyan, Mikhail V. Svistushkin, Deysy I. Sagova  
 Approval of the final version of the article – Valery M. Svistushkin

### Информация об авторах:

**Свистушкин Валерий Михайлович**, д.м.н., профессор, главный внештатный оториноларинголог Минздрава России по Центральному федеральному округу, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; svvm3@yandex.ru  
**Мокоян Жанна Тиграновна**, 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; god\_zhan@mail.ru

**Свистушкин Михаил Валерьевич**, 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; swistushkin@yandex.ru

**Сагова Дейси Иссаевна**, студент, Институт клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; imadeysy@gmail.com

#### ***Information about the authors:***

**Valery M. Svistushkin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Otorhinolaryngologist of the Russian Ministry of Health for the Central Federal District, Head of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; svvm3@yandex.ru

**Zhanna T. Mokoyan**, Cand. Sci. (Med.), Assistant at 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; god\_zhan@mail.ru

**Mikhail V. Svistushkin**, Cand. Sci. (Med.), Assistant at 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; swistushkin@yandex.ru

**Deysy I. Sagova**, Student, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; imadeysy@gmail.com

# Дифференцированный подход к терапии инфекционно-воспалительной патологии глотки и миндалин у взрослых

А.В. Гуров<sup>1,2✉</sup>, alex9999@inbox.ru, Т.К. Дубовая<sup>1</sup>, А.Г. Ермолаев<sup>1</sup>, З.В. Мурзаханова<sup>1</sup>, Д.З. Халифаева<sup>1</sup>, А.Д. Климов<sup>1</sup>

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

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

## Резюме

**Введение.** Проблема инфекционно-воспалительной патологии глотки и миндалин, проявляющейся болью в горле, не теряет актуальности. При отсутствии показаний к системной антибактериальной терапии основная роль этиотропного лечения переходит к топическому применению препаратов, в т. ч. в виде полоскания горла. Один из таких препаратов – гидрокси-метилхиноксалиндиоксид (Диоксидин®), недавно получивший новую лекарственную форму.

**Цель.** Представить обзор эффективности и безопасности двух лекарственных форм Диоксидина® в терапии инфекционно-воспалительной патологии глотки и миндалин.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты оценки эффективности и безопасности применения растворов 0,1 и 0,025% Диоксидина для полоскания ротоглотки при терапии взрослых пациентов с острым тонзиллофарингитом (ОТФ) или обострением хронического тонзиллита (оХТ), полученные в ходе проведенных в 2017–2020 гг. контролируемых сравнительных многоцентровых клинических исследований.

**Результаты.** К 9 ± 1 дню наблюдения купирование всех местных признаков воспаления по данным фарингоскопии наблюдалось у 87% пациентов с ОТФ или оХТ, применявших для полоскания раствор 0,1%, и у 84% пациентов с ОТФ, применявших раствор 0,025% Диоксидина для полоскания. Выраженность боли в горле, оцениваемая с помощью визуально-аналоговой шкалы, к указанному сроку снижалась на 63 балла в группе, применявшей раствор 0,1% Диоксидина, и на 50 баллов – в группе 0,025%. Раствор 0,1% Диоксидина превосходил по эффективности раствор 0,02% нитрофурана, а в концентрации 0,025% эффективность Диоксидина была сопоставимой с раствором 0,01% бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида. Оба исследования продемонстрировали высокий уровень безопасности двух лекарственных форм Диоксидина, не имеющих статистически значимых отличий от оценок безопасности препаратов сравнения.

**Заключение.** Представленные данные подтверждают высокую эффективность и безопасность растворов 0,1% и 0,025% Диоксидина® и предполагают возможность реализации дифференцированного подхода к терапии воспалительной патологии глотки и миндалин с использованием двух лекарственных форм препарата.

**Ключевые слова:** тонзиллофарингит, тонзиллит, топические препараты, антисептик, диоксидин, полоскание горла, деструкция эпителия

**Для цитирования:** Гуров АВ, Дубовая ТК, Ермолаев АГ, Мурзаханова ЗВ, Халифаева ДЗ, Климов АД. Дифференцированный подход к терапии инфекционно-воспалительной патологии глотки и миндалин у взрослых. *Медицинский совет*. 2023;17(19):48–60. <https://doi.org/10.21518/ms2023-370>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Differentiated approach to the treatment of infectious and inflammatory pathology of the pharynx and tonsils in adults

Alexander V. Gurov<sup>1,2✉</sup>, alex9999@inbox.ru, Tatiana K. Dubovaya<sup>1</sup>, Aleksandr G. Ermolaev<sup>1</sup>, Zulfiya V. Murzakhanova<sup>1</sup>, Jamilya Z. Khalifaeva<sup>1</sup>, Alexey D. Klimov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute; 18A, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

## Abstract

**Introduction.** The problem of infectious pathology of the pharynx and tonsils, manifested by sore throat, does not lose relevance. In the absence of indications for systemic antibacterial therapy, the main role of etiotropic treatment passes to topical use of drugs, including in the form of gargling. One of these is hydroxymethylquinoxalindioxide (Dioxidin®), which has recently received a new dosage form.

**Aim.** To present an overview of the efficacy and safety of two dosage forms of Dioxidin® in the treatment of infectious and inflammatory pathology of the pharynx and tonsils.

**Materials and methods.** The results of evaluating the efficacy and safety of 0.1% and 0.025% Dioxidine solutions for oropharyngeal rinsing in the treatment of adult patients with acute tonsillopharyngitis (ATP) or exacerbation of chronic tonsillitis (eCT) obtained during controlled comparative multicenter clinical trials conducted in 2017–2020 were analyzed.

**Results.** By day  $9 \pm 1$  of follow-up, relief of all local signs of inflammation according to pharyngoscopy was observed in 87% of patients with ATP or eCT who used 0.1% solution for rinsing and in 84% of patients with ATP who used 0.025% Dioxidine solution for rinsing. The severity of sore throat, assessed using a visual analog scale, by the specified time decreased by 63 points in the group using 0.1% solution and by 50 points according to the study of the effectiveness of 0.025% Dioxidine. 0.1% Dioxidine solution was more effective than 0.02% nitrofurazone solution, and at a concentration of 0.025%, the effectiveness of Dioxidine was comparable to 0.01% benzylidimethyl[3-(myristoylamino)solutionpropyl]ammonium chloride. Both studies demonstrated a high level of safety of the two dosage forms of Dioxidine, which has no statistically significant differences from the safety assessments of comparison drugs.

**Conclusion.** The presented data confirm the high efficacy and safety of 0.1% and 0.025% Dioxidin® solutions and suggest the possibility of implementing a differentiated approach to the treatment of inflammatory tonsillar pathology using two dosage forms of the drug.

**Keywords:** tonsillopharyngitis, tonsillitis, topical antimicrobials, dioxidine, gargling, destruction of the epithelium

**For citation:** Gurov AV, Dubovaya TK, Ermolaev AG, Murzakhanova ZV, Khalifaeva JZ, Klimov AD. Differentiated approach to the treatment of infectious and inflammatory pathology of the pharynx and tonsils in adults. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(19):48–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-370>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема инфекционно-воспалительной патологии глотки и миндалин, проявляющейся болью в горле инфекционно-воспалительного происхождения, не теряет своей актуальности для клиницистов различных специальностей [1]. Данная группа нозологий является одним из наиболее частых поводов для обращения за медицинской помощью, в т. ч. среди взрослого населения [2]. При этом чаще всего маршрутизация пациентов начинается с приема у специалистов терапевтического профиля. В этом случае на первых этапах оказания медицинской помощи яркая локальная болевая симптоматика может не позволить врачу в полной степени дифференцировать случаи обострения хронического тонзиллита (оХТ) и острого тонзиллита (ОТ) различной этиологии, включая вирусную и вирусно-бактериальную. К тому же, несмотря на принципиальные различия, относящиеся к патогенезу ОТ и ХТ [1, 3], в современных руководствах, посвященных ХТ, рекомендуется все случаи оХТ вести по алгоритму терапии ОТ [4], в то время как большинство работ, посвященных терапии ХТ, уделяют основное внимание противорецидивной терапии, а также особенностям хирургического лечения [4–7].

В подавляющем большинстве публикаций последних лет, посвященных терапии ОТ и оХТ, отмечается, что после исключения показаний к применению системных антибактериальных препаратов основная роль в качестве этиотропного лечения принадлежит применению местных препаратов в различных лекарственных формах [1, 2, 8–11].

Одним из препаратов, хорошо зарекомендовавшим себя на протяжении последних десятилетий, является Диоксидин® (АО «Валента Фарм», Россия). Он является производным ди-*N*-оксисхиноксалина, обладает выраженной бактерицидной активностью в отношении широкого спектра грамположительной и грамотрицательной

патогенной микрофлоры, некоторых видов дрожжевых грибов и в особенности анаэробов [12], сохраняющейся на высоком уровне на протяжении более 40 лет активного применения [13–15].

Доказанный механизм бактерицидной активности Диоксида является многокомпонентным. В течение первого часа после применения появляются признаки повреждения препаратом структуры бактериальной ДНК с подавлением синтеза новых молекул [16–18]. На этом фоне нарушается синтез и функциональная активность микробных белков. Угнетение процессов дыхания, изменение свойств клеточной стенки и ряд других эффектов приводят к быстрому прекращению жизнедеятельности патогенов [19, 20]. Отдельное внимание обращает на себя способность Диоксида резко снижать синтез экзотоксинов, что может способствовать ослаблению процессов альтерации тканей в ходе инфекционного воспаления [21, 22]. Возможности молекул Диоксида действовать внутриклеточно, хорошо проникать на всю глубину очага воспаления, а также распространяться в узких участках миндалинковых крипт [23] в сочетании со способностью в условиях анаэробии повышать бактерицидность на 1–2 порядка [15, 24] позволяют рассматривать его как препарат, имеющий большой потенциал в лечении острой и хронической тонзиллярной патологии [16]. Это подтверждается опубликованными за последние 10 лет результатами исследований эффективности и безопасности применения Диоксида в форме 0,1% раствора, приготавливаемого из 1% раствора для внутрисполостного, местного и наружного применения [22, 25–28].

В рамках реализации задач практического здравоохранения<sup>1</sup> компанией-производителем (АО «Валента Фарм»)

<sup>1</sup> 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».

была разработана новая лекарственная форма препарата, полностью готовая для применения, – Диоксидин® 0,25 мг/мл раствор для местного применения в виде полоскания горла. Таким образом, в настоящее время имеется две лекарственных формы препарата Диоксидин® для местного применения по показаниям, относящимся к инфекционно-воспалительной патологии глотки и миндалин: лечение острого тонзиллофарингита (ОТФ) и оХТ (компенсированной формы)<sup>2</sup>.

**Цель работы** – представить обзор эффективности и безопасности двух лекарственных форм препарата Диоксидин® в терапии инфекционно-воспалительной патологии глотки и миндалин, основывающийся на результатах клинических исследований III фазы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оба исследования получили положительные заключения этической экспертизы и были проведены как открытые многоцентровые сравнительные рандомизированные в соответствии с протоколами и актуальными на момент проведения исследования нормативными документами.

Оценка эффективности и безопасности полоскания ротоглотки раствором 0,1% препарата Диоксидин® в терапии пациентов с простой формой оХТ или ОТФ проведена в период с сентября по декабрь 2017 г. в 8 клинических центрах в соответствии с разрешением №215 от 21.04.2017 г., выданным Министерством здравоохранения Российской Федерации. В качестве препарата сравнения использовался раствор 0,02% нитрофурана.

Оценку эффективности и безопасности полоскания ротоглотки раствором 0,025% препарата Диоксидин® для лечения пациентов с ОТФ в сравнении с раствором 0,01% препарата на основе бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида моногидрата проводили в 10 клинических центрах на основании разрешения №521, выданного Министерством здравоохранения Российской Федерации 23.09.2020 г.

Критерии включения в исследования были схожи между собой. Рекрутинг проводился среди женщин и мужчин в возрасте от 18 до 65 лет включительно, которым клинически устанавливался соответствующий диагноз: для исследования раствора 0,1% препарата Диоксидин® – ХТ (простая форма) в стадии обострения, острый фарингит или ОТ без заданных исходно пропорций по нозологии, для исследования раствора 0,025% – ОТФ.

Обязательным для включения являлось наличие у пациента как минимум 1 из соответствующих диагнозу клинических симптомов/жалоб и не менее 2 местных признаков воспаления по данным фарингоскопии, возникших не ранее 48 ч от момента осмотра у врача, при условии отрицательного результата экспресс-теста на определение бета-гемолитического стрептококка группы А (табл. 1). Все пациенты предоставляли письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследования не включались пациенты, у которых была отмечена непереносимость исследуемых препаратов, а также состояние которых вследствие наличия тяжелых острых или хронических заболеваний (в т. ч. в стадии обострения или декомпенсации) могло потребовать назначения запрещенной протоколом терапии, а также препятствовать выполнению участником требований протокола, исказить течение основного заболевания или затруднять адекватную оценку изучаемых параметров.

Участники, полностью соответствовавшие всем требованиям протокола, в каждом исследовании были рандомизированы в две равные по численности группы. В исследовании раствора 0,1% в 1-й группе пациенты осуществляли процедуру полоскания ротоглотки исследуемым препаратом (раствором 0,1% препарата Диоксидин®) в объеме 50 мл на одну процедуру, во 2-й группе пациенты использовали для полоскания горла препарат сравнения (раствор 0,02% препарата на основе нитрофурана) в идентичном объеме. В исследовании раствора 0,025% участники 1-й группы осуществляли полоскание раствором 0,025% препарата Диоксидин® в равном объеме 15 мл, а в группе сравнения – 15 мл раствора 0,01% на основе бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида моногидрата.

Во всех группах обоих исследований режим применения препаратов был одинаков: 3 раза в день с интервалом между каждой процедурой  $8 \pm 1$  ч, курс – 7 дней.

Продолжительность исследований составила не более 10 дней. За это время после проведения рекрутингового визита (совпадал с проведением визита 1) участники осуществляли обязательные посещения исследовательских центров на 5-й и 9-й  $\pm 1$  день наблюдения. В рамках исследования раствора 0,1% дополнительно осуществлялся визит в 3-й день наблюдения.

В каждый визит врачи-исследователи проводили физикальное обследование и осмотр пациента, включая фарингоскопию, для учета клинических симптомов основного заболевания и местных признаков воспаления (оценку проводили по 4-балльной шкале), оценивали

● **Таблица 1.** Критерии включения в исследования  
● **Table 1.** Eligibility criteria for enrolment in the studies

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Симптомы/жалобы             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Першение в горле.</li> <li>• Боль/дискомфорт в горле в покое.</li> <li>• Боль/дискомфорт в горле при глотании.</li> <li>• Ощущение инородного тела в глотке*</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Фарингоскопические признаки | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперемия и отек слизистой оболочки и мягких тканей задней и боковых стенок глотки.</li> <li>• Выраженность лимфоидных гранул задней стенки глотки и боковых столбов.</li> <li>• Отек язычка.</li> <li>• Отек небных дужек и миндалин.</li> <li>• Гиперемия и валикообразное утолщение краев небных дужек*.</li> <li>• Налет на поверхности миндалин.</li> <li>• Казеозно-гнойные пробки или жидкий гной в лакунах миндалин*.</li> <li>• Увеличение, уплотнение, болезненность подчелюстных, передне- и заднешейных лимфатических узлов</li> </ul> |

\* Относится только к исследованию раствора 0,1%.

<sup>2</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Диоксидин®. Номер регистрации ЛП-№(000404)-(PF-RU), дата регистрации 28.10.2021. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=db7811b4-3457-4bbc-8e94-b889b9476716](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=db7811b4-3457-4bbc-8e94-b889b9476716).

выраженность симптома «боль в горле» по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в случае выявления на визите 1, регистрировали жизненно важные показатели (артериальное давление – АД, частота сердечных сокращений – ЧСС и частота дыхания – ЧД) и аксиллярную температуру тела, учитывали случаи возникновения нежелательных явлений (НЯ). Дополнительно во время визитов 1 и 4 проводили электрокардиографию (ЭКГ) и осуществляли отбор биоматериалов для проведения клинического и биохимического анализа крови и общего анализа мочи.

Клиническую эффективность исследуемых препаратов оценивали по влиянию на продолжительность и тяжесть течения заболевания у пациентов, полностью закончивших исследование в соответствии с протоколом (популяция PP). В качестве первичной конечной точки в обоих исследованиях оценивали доли пациентов, продемонстрировавших ответ на терапию (исчезновение всех исходных и отсутствие появления новых признаков воспаления по данным фарингоскопии) к визитам 2–4 (2 и 3 – для исследования раствора 0,025%). Дополнительно анализировали изменение показателей выраженности местных фарингоскопических признаков воспаления, показателей выраженности клинических симптомов основного заболевания, а также динамику оценки симптома «боль в горле» по ВАШ на соответствующих визитах.

Безопасность изучали у всех включенных в исследование (популяция ITT) с помощью оценок жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧД) и аксиллярной температуры тела на каждом визите, лабораторных показателей (клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи) и ЭКГ в 12 отведениях на визитах 1 и 3. Статистический анализ конечных точек безопасности включал в себя: общее количество НЯ, стратифицированных по тяжести и частоте; частота НЯ, связанных с применением исследуемого препарата и препарата сравнения; частота (доля) пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ; доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ; частота серьезных НЯ (СНЯ), связанных с применением исследуемого препарата и препарата сравнения. Для определения причинно-следственной связи развития НЯ/СНЯ с приемом (применением) исследуемого препарата / препарата сравнения использовали алгоритм Наранхо (Наранхо). Согласно данному алгоритму, оценки силы связи в порядке убывания распределяются следующим образом: определенная – вероятная – возможная – сомнительная – условная – неклассифицируемая [29].

Для создания условий независимой оценки полученных результатов статистическую обработку данных по окончании исследования проводили в ослепленном виде независимыми специалистами в области биостатистики. Основная статистическая гипотеза исследования раствора 0,1% препарата Диоксидин® формулировалась, исходя из ожидания более высокой эффективности изучаемого препарата, чем у препарата сравнения при применении в описанном режиме (исследование превосходства). В соответствии с исходно сформулированным предположением о сопоставимой эффективности

раствора 0,025% препарата Диоксидин® и препарата сравнения на основе бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида моногидрата данное исследование проводили по методике исследований не меньшей эффективности. В данном исследовании использовалась рабочая статистическая гипотеза о том, что доля пациентов с терапевтическим ответом в группе раствора 0,025% Диоксидина не будет отличаться в меньшую сторону от доли аналогично ответивших пациентов в группе препарата сравнения более чем на 15%.

Анализируемые данные были представлены в зависимости от типа переменной при помощи среднего значения (M), стандартного отклонения (SD), медианы (Me), межквартильного размаха (IQR) или в виде частот и процентного отношения. Рассчитывали значения 95% доверительного интервала (ДИ) для средних и долей. Уровни значимости и ДИ рассчитывали как двусторонние, статистическая значимость различий по умолчанию была двусторонней с уровнем 0,05.

Проверка гипотезы об однородности групп исследования, а также межгрупповые сравнения проводились при помощи t-критерия Стьюдента (для интервальных показателей с нормальным распределением в исследуемой популяции), критерия Манна – Уитни (для ординальных или интервальных показателей с распределением, отличающимся от нормального) и критерия  $\chi^2$  (для качественных признаков, в случае если ожидаемые частоты имели значение не менее 5) с поправкой на непрерывность (поправкой Йетса) или двустороннего точного критерия Фишера. В случае нахождения статистически значимых различий между группами проводилась оценка величины различий между группами исследования при помощи ДИ. Сравнительную динамику показателей вторичных конечных точек, а также внутригрупповую динамику оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). В том случае если необходимые исходные допущения о характере распределения данного показателя не были выполнены, был выбран и обоснован соответствующий непараметрический метод тестирования (Фридмана, Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни и Уилкоксона).

Для всех показателей безопасности проводили межгрупповые сравнения. Для сравнения частоты возникновения НЯ в группах наблюдения применялся критерий  $\chi^2$ , для непрерывных показателей – t-критерий Стьюдента или критерий Манна – Уитни (в зависимости от принятого заключения о характере распределения признака). Для сравнения степени выраженности (а также возможной причинно-следственной связи между препаратом и НЯ) применяли критерий Манна – Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### *Результаты исследования эффективности и безопасности применения раствора 0,1% препарата Диоксидин®*

В исследование были включены 140 участников (по 70 в каждую группу), однако численность участников в группах уменьшилась на 4 пациента в каждой: в 1-й группе – вследствие нарушения протокола; во

2-й – отказа от участия 1 пациента и перевода на запрещенную терапию из-за неэффективности 3 пациентов. В результате анализ эффективности проводили по данным 132 участников, полностью завершивших исследование без нарушений (по 66 в каждой группе).

● **Таблица 2.** Демографические характеристики групп участников исследования, n (%) (95% ДИ)

● **Table 2.** Demographic characteristics of the study groups of patients, n (%) (95% CI)

| Показатель                                   |                                    | Группа 1<br>(n = 66)         | Группа 2<br>(n = 66)         |
|----------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Средний возраст, M ± SD (95% ДИ), лет        |                                    | 38,4 ± 11,4**<br>(35,6–41,2) | 31,90 ± 10,05<br>(29,4–34,3) |
| Пол                                          | Мужчины                            | 26 (39)<br>(28–52)           | 19 (29)<br>(19–41)           |
|                                              | Женщины                            | 40 (61)<br>(48–72)           | 47 (71)<br>(59–81)           |
| Основной диагноз                             | Острый тонзиллофарингит            | 32 (48)<br>(36–61)           | 35 (55)<br>(40–65)           |
|                                              | Обострение хронического тонзиллита | 34 (52)<br>(39–64)           | 31 (40)<br>(35–60)           |
| Наличие сопутствующих заболеваний/состояний* | Нет                                | 55 (79)<br>(67–87)           | 52 (84)<br>(62–84)           |
|                                              | Да                                 | 15 (21)<br>(13–33)           | 18 (16)<br>(16–38)           |

\* Данные приводятся для популяции ИТТ – всех включенных в исследование;

n группы 1 = n группы 2 = 70.

\*\* Различия между группами 1 и 2 статистически значимы: U = 1423,5; Z = -3,44; p = 0,0001.

● **Таблица 3.** Характеристика проявлений заболевания в группах (исходный уровень), M ± SD (95% ДИ), баллы

● **Table 3.** Baseline characteristics of disease presentations in the groups, M ± SD (95% CI), scores

| Критерий                                                   | Группа 1<br>(n = 66)    | Группа 2<br>(n = 66)    |
|------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Боль/дискомфорт в горле в покое                            | 1,3 ± 1,09<br>(1,1–1,6) | 1,1 ± 1,07<br>(0,8–1,4) |
| Боль/дискомфорт в горле при глотании                       | 1,4 ± 1,21<br>(1,2–1,8) | 1,4 ± 1,16<br>(1,1–1,6) |
| Першение в горле                                           | 1,2 ± 1,21<br>(0,9–1,5) | 1,2 ± 1,20<br>(0,9–1,4) |
| Ощущение инородного тела в глотке справа и (или) слева     | 1,8 ± 1,01<br>(1,5–2,0) | 1,8 ± 1,02<br>(1,5–2,0) |
| Гиперемия и валикообразное утолщение краев небных дужек    | 1,5 ± 0,84<br>(1,2–1,7) | 1,6 ± 0,91<br>(1,4–1,8) |
| Казеозно-гнойные пробки или жидкий гной в лакунах миндалин | 0,7 ± 0,98<br>(0,5–0,9) | 0,8 ± 1,10<br>(0,5–1,0) |
| Отечность миндалин                                         | 1,6 ± 0,78<br>(1,4–1,8) | 1,5 ± 0,83<br>(1,3–1,7) |
| Отечность небных дужек                                     | 1,5 ± 0,73<br>(1,4–1,7) | 1,5 ± 0,80<br>(1,3–1,7) |
| Отечность язычка                                           | 0,7 ± 0,82<br>(0,5–0,9) | 0,9 ± 0,90<br>(0,6–1,1) |
| Отечность задней стенки глотки                             | 1,5 ± 0,98<br>(1,2–1,7) | 1,3 ± 0,90<br>(1,1–1,6) |

Сравниваемые группы не различались по демографическим и другим значимым характеристикам, а также выраженности жалоб и местных признаков воспаления глотки и миндалин (табл. 2 и 3). Статистически значимые различия между группами по возрасту участников были расценены врачами-исследователями как клинически незначимые в условиях данного исследования.

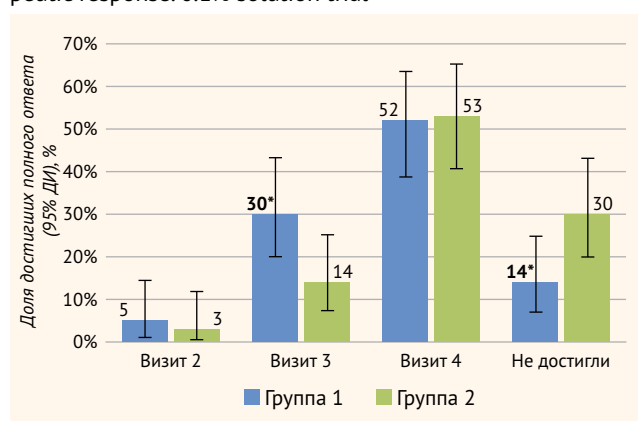
У 33 пациентов из 140 (23,57%) включенных в исследование были выявлены сопутствующие заболевания/состояния. Среди пациентов 1-й группы сопутствующие заболевания/состояния наблюдались у 21,4% (n = 15) пациентов, а среди пациентов 2-й группы – у 25,71% (n = 18). Наиболее часто в группах выявлялась гипертоническая болезнь (4–7%), хронический бронхит (1,4–4,0%), хронический пиелонефрит (1,4–3,0%) и хронический цистит (3%). Все хронические заболевания были вне стадии обострения. Во время исследования пациенты не принимали запрещенную сопутствующую терапию.

В обеих группах более чем в 60% случаев к визиту 4 было отмечено достижение первичной контрольной точки (рис. 1). Вместе с тем между группами отмечалась статистически значимая разница по ряду дополнительных оценок: к визиту 3 преимущество в 1-й группе составило 17% (95% ДИ 1–31%), относительный риск (ОР) – 1,24 (95% ДИ 1,0–1,5), отношение шансов (ОШ) – 2,75 (95% ДИ 1,2–6,6), p = 0,021. Среди тех пациентов, которые не смогли добиться результата, различия были также статистически значимыми: 14% (95% ДИ 7–25%) в 1-й группе против 34% (20–43%), значения ОР и ОШ совпадают с приведенными для визита 3, p = 0,021. Кроме того, суммарно развитие полного лечебного эффекта к визитам 2 и 3 в 1-й группе также статистически значимо встречалось чаще: 35% (95% ДИ 24–48%) в 1-й группе и 17% (95% ДИ 9–28%) – во 2-й, ОР 2,09 (95% ДИ 1,1–3,9), ОШ 2,67 (95% ДИ 1,2–6,1), p = 0,017.

Дополнительно к частотному анализу первичной конечной точки проводилась оценка времени исчезновения всех исходных симптомов по данным фарингоскопии, т. е. прогнозирование рисков наступления события

● **Рисунок 1.** Доли пациентов, достигших полного терапевтического результата. Исследование раствора 0,1%

● **Figure 1.** Proportion of patients achieving complete therapeutic response. 0.1% solution trial



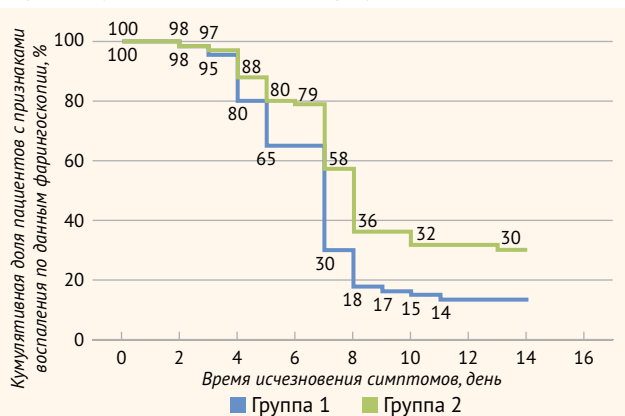
\* Различия между группами 1 и 2 значимы,  $\chi^2 = 5,35$  (df = 1, n = 132), p = 0,021.

(выздоровление пациента во времени) в зависимости от принадлежности к группе исследования (исследуемый препарат или препарат сравнения) с использованием метода регрессии Кокса. При проведении оценки времени исчезновения всех исходных симптомов по данным фарингоскопии методом регрессии Кокса было выявлено, что в 1-й группе исчезновение всех исходных симптомов по данным фарингоскопии развивалось в более короткие сроки – у 86% участников, чем во 2-й – у 70% пациентов (рис. 2).

Результаты анализа внутригрупповых сравнений с помощью непараметрического варианта ANOVA для повторных измерений в модификации Фридмана показали, что в обеих группах к визитам 2, 3 и 4 были выявлены значимые различия, свидетельствующие об эффективности терапии исследуемым препаратом и препаратом сравнения ( $p < 0,001$ , значения коэффициентов Кендала – 0,33–0,78 для 1-й группы и 0,30–0,69 – для 2-й). При проведении межгрупповых сравнений были отмечены статистически значимые различия в отношении признака

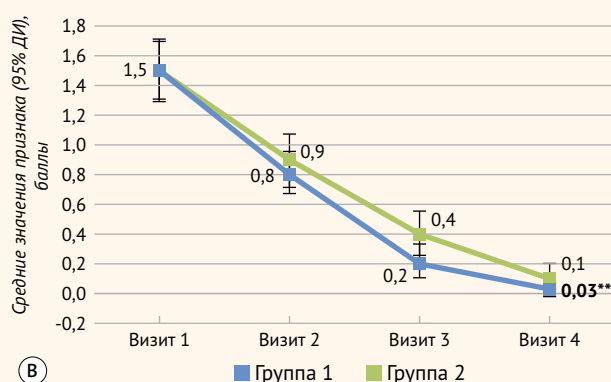
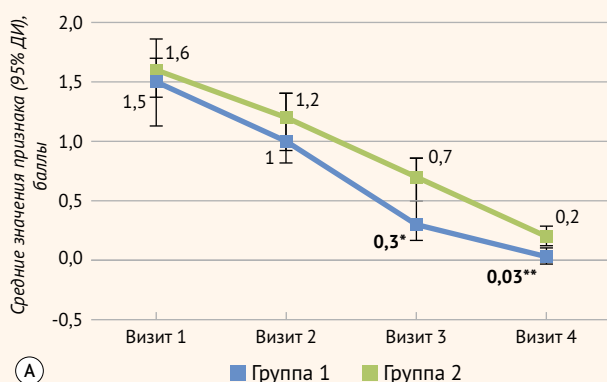
● **Рисунок 2.** График функции дожития (исчезновения всех исходных симптомов по данным фарингоскопии) в группах (% с накоплением). Исследование раствора 0,1%

● **Figure 2.** Graph of the survival function (disappearance of all initial symptoms according to pharyngoscopy) in groups (accumulated percentages). 0.1% solution trial



● **Рисунок 3.** Средние значения местных признаков основного заболевания по данным фарингоскопии исходно и на протяжении наблюдения (визиты 2–4). Исследование раствора 0,1%

● **Figure 3.** Average values of local signs of the underlying disease according to pharyngoscopy data initially and during observation (Visits 2–4). 0.1% solution trial



А – гиперемия и валикообразные утолщения краев небных дужек; В – отечность небных дужек (индекс фарингоскопии). \* Различия между группами 1 и 2 значимы,  $U = 1668,5$ ;  $Z = 2,64$ ;  $p = 0,008$ . \*\* Различия между группами 1 и 2 значимы,  $U = 1847,0$ ;  $Z = 2,82$ ;  $p = 0,005$ . \*\*\* Различия между группами 1 и 2 значимы,  $U = 1980,0$ ;  $Z = 1,97$ ;  $p = 0,048$ .

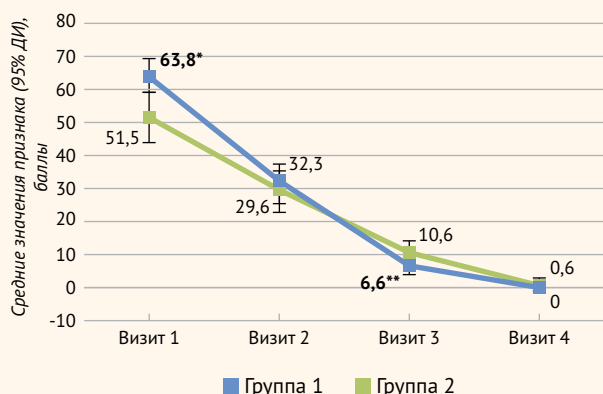
«гиперемия и валикообразные утолщения краев небных дужек» (на визитах 3 и 4,  $p = 0,008$  и  $p = 0,005$  соответственно) и признака «отечность небных дужек» на визите 4,  $p = 0,005$  (рис. 3). Остальные признаки в обеих группах демонстрировали сходное улучшение без статистически значимых различий.

Анализ показателей выраженности клинических симптомов выявил положительную динамику в обеих группах (данные не приводятся). Прогрессивное и статистически значимое снижение выраженности жалоб регистрировали в обеих группах, что было подтверждено результатами ANOVA для повторных измерений в модификации Фридмана. Аналогично купированию явлений фарингеальной парестезии (ощущение инородного тела и першение) изменялась выраженность и собственно болевых симптомов.

В 1-й группе симптом «боль в горле в покое» исходно регистрировали у 42 пациентов (среднее значение оценки с помощью ВАШ –  $63,8 \pm 17,32$  (95% ДИ 58,4–69,2) мм), что статистически значимо больше, чем средний показатель симптома у 37 пациентов во 2-й группе –  $51,5 \pm 21,03$  (95% ДИ 44,5–58,5) мм,  $p = 0,01$ . Симптом «боль в горле при глотании» выявляли у 44 пациентов в 1-й группе, средняя оценка боли по ВАШ –  $63,4 \pm 21,36$  (95% ДИ 56,9–69,9) мм и у 44 пациентов из 2-й группы: средний показатель на визите 1 –  $55,1 \pm 17,74$  (95% ДИ 49,7–60,5) мм, имеющиеся различия не достигали статистической значимости.

Согласно результатам множественных внутригрупповых сравнений методом ANOVA в модификации Фридмана, выраженность болевых симптомов статистически значимо снижалась на всем протяжении исследования в обеих группах. На визите 3 средняя оценка выраженности боли в горле в покое в 1-й группе была статистически меньше, чем в группе сравнения:  $6,6 \pm 8,18$  (95% ДИ 4,0–9,1) мм против  $10,6 \pm 9,76$  (95% ДИ 7,4–13,9) мм (рис. 4). Выраженность боли в горле при глотании в обеих группах уменьшалась аналогичным образом без значимых межгрупповых различий.

● **Рисунок 4.** Изменение средних значений оценки показателей выраженности вариантов симптома «боль в горле в покое» по визуально-аналоговой шкале исходно и на протяжении наблюдения (визиты 2–4). Исследование раствора 0,1%  
 ● **Figure 4.** Changes in the average values for assessing the severity of variants of the symptom “sore throat at rest” on the visual analogue scale at baseline and during observation (Visits 2–4). 0.1% solution trial



\* Различия между группами 1 и 2 значимы,  $U = 514,5$ ;  $Z = -2,58$ ;  $p = 0,01$ .

\*\* Различия между группами 1 и 2 значимы,  $U = 582,5$ ;  $Z = 1,98$ ;  $p = 0,048$ .

Оценку безопасности проводили для всех 140 пациентов, включенных в исследование. Состояние участников исследования оценивали на предмет возникновения НЯ на протяжении всего исследования (в отношении СНЯ – с момента подписания согласия). За весь период исследования было зарегистрировано 13 НЯ у 9 из 140 (6,43%) пациентов (табл. 4). В 1-й группе у 6 из 70 пациентов (8,6% (95% ДИ 3,5–18,3)) было зафиксировано 8 НЯ (все – легкой степени тяжести). Связь НЯ с применением препарата имела оценки не выше возможной (6 случаев, или 75,0%) или была еще меньшей (сомнительная – в 2 случаях, или 25,0%). В 7 случаях (87,5%) НЯ завершились выздоровлением без последствий, в 1 (12,5%) – улучшением состояния. Все НЯ с оценкой связи уровня «возможная» проявлялись краткосрочно и завершились выздоровлением без отмены Диоксицина: головная боль, тошнота и незначительное усиление боли в горле – по одному случаю (все купировались самостоятельно без лечения), а также повреждение кожи в связи с использованием скарификатора для вскрытия ампул (также завершилось полным выздоровлением с использованием бактерицидного пластыря).

Во 2-й группе у 3 из 70 пациентов (4,3% (95% ДИ 1,1–12,8)) были зарегистрированы 5 НЯ, все – легкой степени тяжести. Оценка связи НЯ с применением препарата сравнения начиналась с более высокого уровня (в порядке убывания): вероятная – в 2 (40,0%) случаях, возможная – в 2 (40,0%) и сомнительная – в 1 (20,0%). Среди НЯ с более высокими оценками связи – повторно возникающий на фоне повторного же применения препарата зуд слизистой оболочки ротоглотки; тошнота и повреждение кожи при использовании флакона с препаратом. По показателю исхода НЯ у пациентов, принимавших препарат сравнения, выздоровление без последствий наблюдалось в 5 (100,0%) случаях.

● **Таблица 4.** Статистическая характеристика оценки безопасности в группах, n (%) (95% ДИ)

● **Table 4.** Statistical characteristics of the assessment of safety in the groups, n (%) (95% CI)

| Критерий                               |                               | Группа 1<br>(n = 70)    | Группа 2<br>(n = 70)  | Уровень значимости критерия p |
|----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Количество пациентов с развившимися НЯ |                               | 6 (8,6)<br>(3,5–18,3)   | 3 (4,3)<br>(1,1–12,8) | 0,493**                       |
| Количество НЯ в группе, n              |                               | 8                       | 5                     | –                             |
| Связь НЯ с приемом препарата*          | Легкая                        | 8 (100)<br>(59,7–100)   | 5 (100)<br>(46,3–100) | 1,000                         |
|                                        | Вероятная                     | 0 (0)                   | 2 (40)<br>(7,3–83,0)  | 0,128                         |
|                                        | Возможная                     | 6 (75)<br>(3,5–18,3)    | 2 (40)<br>(7,3–83,0)  | 0,293                         |
| Исходы НЯ                              | Сомнительная                  | 2 (25)<br>(3,5–18,3)    | 1 (20)<br>(1,1–70,1)  | 1,000                         |
|                                        | Выздоровление без последствий | 7 (87,5)<br>(46,7–99,3) | 5 (100)<br>(46,3–100) | 1,000                         |
|                                        | Улучшение состояния           | 1 (12,5)<br>(0,6–53,3)  | 0                     | 1,000                         |
| Количество СНЯ в группе, n             |                               | 0                       | 0                     | –                             |

Примечание. НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление.

\* Доля от всех выявленных нежелательных явлений в группе.

\*\* Критерий  $\chi^2$ .

В результате сравнительного анализа частот пациентов с НЯ, степени выраженности НЯ, причинно-следственной связи НЯ с терапией исследуемым препаратом / препаратом сравнения, исходов НЯ у пациентов в исследуемых группах не было выявлено межгрупповых различий. В ходе исследования летальных случаев и прочих СНЯ и других значимых НЯ зарегистрировано не было. Также не было обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки жизненно важных функций, ЭКГ, биохимического и клинического анализа крови, клинического анализа мочи.

На основании оценки результатов достижения участниками исследования первичной контрольной точки был сделан вывод о том, что гипотеза превосходства эффективности исследуемого препарата (Диоксидин® раствор 0,1%) над препаратом сравнения (раствор 0,02% нитрофурана) была доказана. Результаты анализа эффективности по вторичным точкам подтвердили данный вывод.

**Результаты исследования эффективности и безопасности раствора 0,025% Диоксицина®**

В исследовании приняли участие и полностью завершили его 140 пациентов. Средний возраст пациентов 1-й группы составил  $35,96 \pm 11,81$  года (от 18 до 64 лет), из 2-й –  $38,29 \pm 12,16$  года (от 18 до 64 лет). В результате сравнительного анализа демографических и антропометрических данных значимых различий выявлено не было.

Всего среди участников исследования у 48 из 140 имелись сопутствующие заболевания (суммарно 65 устано-

вленных диагнозов). В 1-й группе 30 сопутствующих заболеваний/состояний были зарегистрированы у 26 (37,1% (95% ДИ 26,1–49,6%) пациентов, а во 2-й – 35 заболеваний у 22 (31,4% (95% ДИ 21,2–43,8%). При сравнительном анализе частот пациентов с сопутствующими заболеваниями/состояниями в группах исследуемого препарата /препарата сравнения не было выявлено различий, что указывает на однородность групп по данному показателю. Среди сопутствующих заболеваний суммарно в обеих группах наиболее распространенными оказались гипертоническая болезнь (18,5%), остеохондроз (12,3%) и хронический гастрит (9,2%). Сравнимые группы также не имели значимых различий по исходной выраженности жалоб и местных признаков воспаления по данным фарингоскопии (табл. 5).

Достижение первичного критерия эффективности регистрировалось в обеих группах (рис. 5). На визите 2 только 2 участника из 1-й группы продемонстрировали полный терапевтический результат (2,9% (95% ДИ 1,0–11,0%)), на визите 3 первичного критерия достигли пациенты из обеих групп без статистически значимых различий в долях.

Для оценки соответствия главной статистической гипотезе исследования – о не меньшей эффективности исследуемого препарата, чем у препарата сравнения, – был проведен расчет 95% ДИ для разности долей пациентов в группах, которые к визиту 3 смогли достичь полного терапевтического результата. На визите 3 частота эффекта в 1-й группе составила 84,3% (95% ДИ 75,78–92,82), а во 2-й – 78,6% (95% ДИ 68,99–88,21). Статистический анализ показал, что разница между группами составила 5,69% (95% ДИ –7,2...18,6). Результаты статистического анализа в целом позволяют считать главную гипотезу об эффективности исследуемого препарата подтвержденной и доказанной.

Среднее суммарное значение выраженности воспаления по данным фарингоскопии (индекс фарингоскопии – и-ФС) в обеих группах прогрессивно снижалось от визита 1 к визиту 3. В 1-й группе показатель и-ФС от исходного уровня  $8,1 \pm 2,99$  балла (визит 1) снизился до  $3,8 \pm 2,01$  и  $0,2 \pm 0,49$  балла к визитам 2 и 3 соответственно. Во 2-й группе динамика была схожей: исходное значение ( $8,2 \pm 2,62$  балла) снизилось до  $4,5 \pm 2,24$  балла на визите 2 и составило  $0,29 \pm 0,59$  балла на завершающем визите. Средние показатели выраженности клинических симптомов основного заболевания (индекс клинических симптомов – и-КС) в обеих группах демонстрировали одинаковую динамику: в 1-й группе значения и-КС для визитов 1, 2 и 3 составляли соответственно  $5,7 \pm 1,88$ ,  $3,0 \pm 1,14$  и  $0,1 \pm 0,49$  балла. Для 2-й группы данные показатели были исходно зарегистрированы на уровне  $5,8 \pm 2,08$  балла, а на визитах 2 и 3 –  $3,41 \pm 1,84$  и  $0,24 \pm 0,65$  балла соответственно. Внутригрупповые сравнения по обоим показателям продемонстрировали статистически значимые изменения в обеих группах, в то время как межгрупповые различия не характеризовались статистической значимостью.

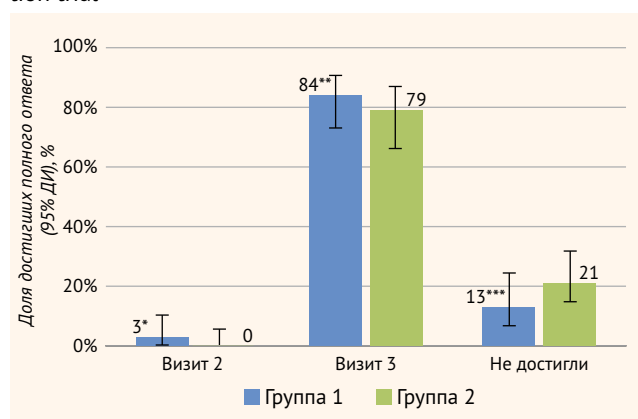
● **Таблица 5.** Характеристика проявлений заболевания в группах (исходный уровень),  $M \pm SD$ , баллы

● **Table 5.** Baseline characteristics of disease presentations in the groups,  $M \pm SD$ , scores

| Критерий                                                                                | Группа 1 (n = 70) | Группа 2 (n = 70) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Среднее суммарное значение выраженности клинических симптомов основного заболевания     | $5,7 \pm 1,88$    | $5,8 \pm 2,03$    |
| Среднее суммарное значения индекса местных признаков воспаления по данным фарингоскопии | $8,1 \pm 2,96$    | $8,23 \pm 2,60$   |

● **Рисунок 5.** Доли пациентов, достигших полного терапевтического результата при оценке на визитах 2 и 3. Исследование раствора 0,025%

● **Figure 5.** Proportion of patients achieving complete therapeutic response when assessed at visits 2 and 3. 0.025% solution trial



\* 1-я и 2-я группы не имеют значимых различий, двусторонний точный критерий Фишера,  $p = 0,496$ .

\*\* 1-я и 2-я группы не имеют значимых различий,  $\chi^2 = 0,76$  (df = 1, n = 140),  $p = 0,383$ .

\*\*\* 1-я и 2-я группы не имеют значимых различий,  $\chi^2 = 1,81$  (df = 1, n = 140),  $p = 0,178$ .

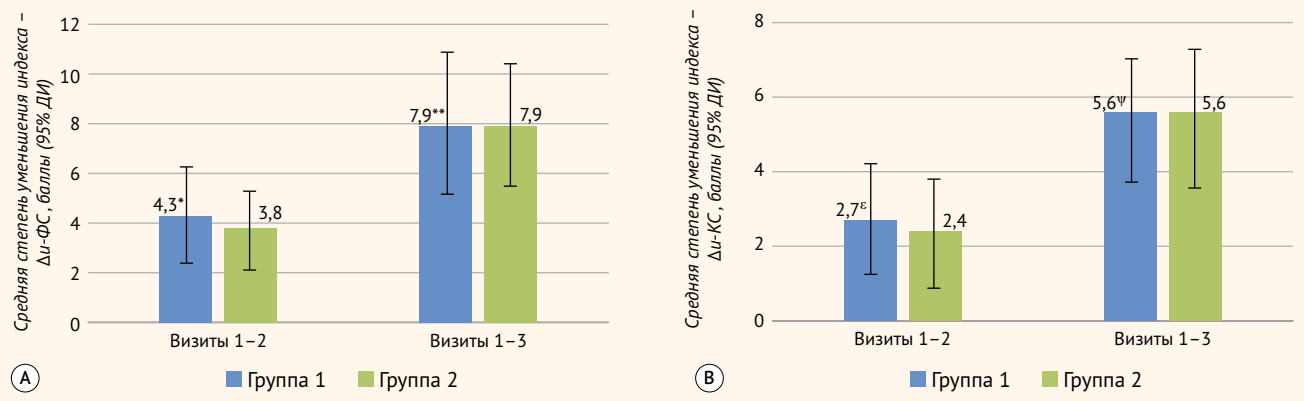
Сравнительный анализ по вторичным контрольным точкам – уменьшение ( $\Delta$ ) и-ФС и  $\Delta$  и-КС в группах от визита 1 к последующим визитам – не выявил статистически значимых различий между показателями в группах, что также подтверждало гипотезу о том, что терапевтическая эффективность исследуемого препарата является сопоставимой с препаратом сравнения (рис. 6).

К визиту 2 выраженность боли в горле, оцениваемая по ВАШ, снизилась на  $32,1 \pm 13,77$  балла в 1-й группе и на  $28,3 \pm 13,96$  балла – во 2-й. К завершающему визиту среднее снижение выраженности боли в 1-й группе достигло  $50,0 \pm 16,11$  балла. Во 2-й группе выраженность боли в горле в среднем уменьшилась на  $48,8 \pm 15,41$  балла. В результате сравнительного анализа результатов оценки боли в горле по ВАШ у пациентов 1-й и 2-й группы на визитах 2 и 3 значимых различий не наблюдалось (визит 2:  $t = -1,57$ , df = 131,  $p = 0,119$ ; визит 3:  $t = -0,45$ , df = 131,  $p = 0,651$ ), что также свидетельствовало о не меньшей терапевтической эффективности исследуемого препарата по отношению к эффективности препарата сравнения.

Оценка комплаентности пациентов продемонстрировала сходные средние результаты:  $99,8 \pm 2,35\%$  в 1-й группе и  $99,7 \pm 2,13\%$  – во 2-й при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий.

● **Рисунок 6.** Средняя степень уменьшения к визитам 2 и 3 от исходного уровня суммарных показателей. Исследование раствора 0,025%

● **Figure 6.** The average degree of decrease at visits 2 and 3 from the initial level of total indicators. 0.025% solution trial



А – показатель фарингоскопических признаков воспаления (индекс фарингоскопии); В – показатель жалоб на боль в горле при глотании (индекс клинических симптомов).

\* Группы 1 и 2 не имеют статистически значимых различий,  $t = -1,73$ ;  $df = 138$ ;  $p = 0,078$ . \*\* Группы 1 и 2 не имеют статистически значимых различий,  $t = 0,61$ ;  $df = 138$ ;  $p = 0,952$ .

<sup>с</sup> Группы 1 и 2 не имеют статистически значимых различий,  $t = -1,27$ ;  $df = 138$ ;  $p = 0,207$ . <sup>в</sup> Группы 1 и 2 не имеют статистически значимых различий,  $t = -0,86$ ;  $df = 138$ ;  $p = 0,932$ .

По результатам оценки безопасности всех 140 участников, включенных в исследование, всего было зарегистрировано 26 НЯ у 20 (14,3%) пациентов. СНЯ не было выявлено ни у одного участника исследований. Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий между группами по различным параметрам безопасности (табл. 6 и 7).

В 1-й группе НЯ с уровнем связи с применением препарата как вероятной были отмечены местные проявления: ощущение жжения у 3 пациентов, сухости – у 2 и першения в горле – у 1, все НЯ носили краткосрочный характер, завершались полным купированием без какого-либо лечения. Во 2-й группе среди НЯ с вероятной связью также встречались ощущение жжения в горле – у 1 пациента, ощущение сухости и першения – по 2 пациента, также у 1 участника из 2-й группы ощущение сухости в горле было зарегистрировано как НЯ с оценкой связи с применением препарата как возможной.

В ходе исследования летальных случаев и прочих СНЯ и других значимых НЯ зарегистрировано не было. Также не было обнаружено отрицательной динамики

по результатам оценки витальных функций, ЭКГ, биохимического и клинического анализа крови, общего анализа мочи.

На основании приведенных результатов анализа была подтверждена не меньшая терапевтическая эффективность и безопасность применения раствора 0,025% препарата Диоксидин® в сравнении с топическим антисептиком на основе бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида моногидрата (раствор 0,01%) для полоскания горла в лечении ОТФ у взрослых пациентов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные в обзоре данные подтверждают и дополняют доказательную базу, накопленную в отношении применения раствора 0,1% Диоксида для терапии тонзиллитов. Так, по данным ретроспективного исследования, проведенного коллективом кафедры болезней уха, горла и носа Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) в 2018–2022 гг., были

● **Таблица 6.** Характеристика оценки безопасности в группах, n (%) (95% ДИ)

● **Table 6.** Characteristics of the assessment of safety in the groups, n (%) (95% CI)

| Критерий                               |              | Группа 1 (n = 70)             | Группа 2 (n = 70) | Уровень значимости критерия $\chi^2$ | ОР (95% ДИ)      |
|----------------------------------------|--------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------------------|------------------|
| Количество пациентов с развившимися НЯ |              | 10 (14) (7–25)                | 10 (14) (7–25)    | 1,000                                | 1,00 (0,44–2,25) |
| Количество НЯ в группе, n              |              | 13                            | 13                | –                                    | –                |
| Степень тяжести выявленных НЯ*         | Легкая       | 13 (100) (72–100)             | 12 (92) (62–100)  | 0,999**                              | 1,08 (0,93–1,27) |
|                                        | Средняя      | 0 (0)                         | 1 (8) (0,4–38)    | 0,999**                              | –                |
| Связь НЯ с приемом препарата*          | Вероятная    | 6 (46) (20–74)                | 5 (40) (15–68)    | 0,689                                | 1,20 (0,49–2,96) |
|                                        | Возможная    | 0 (0)                         | 1 (8) (0,4–38)    | 0,999**                              | –                |
|                                        | Сомнительная | 7 (54) (26–80)                | 7 (54) (26–80)    | 1,000                                | 1,00 (0,49–2,04) |
| Исходы НЯ*                             |              | Выздоровление без последствий | 13 (100) (72–100) | 1,000**                              | –                |

Примечание. НЯ – нежелательное явление; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал. \* Доля от всех выявленных нежелательных явлений в группе.

\*\* Двусторонний точный критерий Фишера.

● **Таблица 7.** Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе исследования, n (%) (95% ДИ)

● **Table 7.** Adverse events recorded in the study, n (%) (95% CI)

| Критерий                   | Группа 1<br>(n = 70) | Группа 2<br>(n = 70) | Уровень значимости<br>критерия р* |
|----------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|
| Боль в спине, шейный отдел | 0 (0)                | 1 (8)<br>(0,4–38,0)  | 0,999                             |
| Головная боль              | 5 (38)<br>(15–68)    | 3 (23)<br>(6–54)     | 0,672                             |
| Ощущение жжения в горле    | 3 (23)<br>(6–54)     | 1 (8)<br>(0,4–38,0)  | 0,593                             |
| Першение в горле           | 1 (8)<br>(0,4–38,0)  | 2 (15)<br>(3–46)     | 0,999                             |
| Ощущение слабости          | 2 (15)<br>(3–46)     | 1 (8)<br>(0,4–38,0)  | 0,999                             |
| Снижение аппетита          | 0 (0)                | 1 (8)<br>(0,4–38,0)  | 0,999                             |
| Ощущение сухости в глазах  | 0 (0)                | 1 (8)<br>(0,4–38,0)  | 0,999                             |
| Ощущение сухости в горле   | 2 (15)<br>(3–46)     | 3 (23)<br>(6–54)     | 1,000                             |
| Итого                      | 13 (100)             | 13 (100)             | –                                 |

Примечание. Доли рассчитывались от всех выявленных нежелательных явлений в группе.  
\*Двусторонний точный критерий Фишера.

получены свидетельства эффективности и переносимости полоскания горла раствором 0,1% препарата Диоксидин® в составе комплексной терапии ОТФ после подтверждения того, что острое воспаление не вызвано бета-гемолитическим стрептококком группы А. После завершения курса полоскания (7 дней) у 88 пациентов (81%) было зарегистрировано выраженное улучшение вплоть до полного купирования типичных жалоб (боль/дискомфорт в горле в покое и при глотании, а также першение) и положительная динамика местных симптомов воспаления по данным фарингоскопии [22].

Вместе с тем следует отметить, что в большей части опубликованных данных содержатся положительные оценки эффективности применения раствора 0,1% Диоксидина для терапии ХТ (простая/компенсированная форма) именно в межрецидивный период в виде промывания лакун миндалин [26–28].

В отношении новой лекарственной формы препарата Диоксидина (0,25 мг/мл раствор для местного и наружного применения), содержание действующего вещества в котором соответствует 0,025% концентрации, авторам удалось идентифицировать одну опубликованную работу [30]. В ней приводятся результаты сравнительного наблюдательного исследования, в ходе которого авторы оценивали влияние полоскания горла 0,025% раствором Диоксидина и антисептиком на основе бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорида моногидрата на состояние и выраженность симптомов у взрослых пациентов, у которых ОТФ развился после перенесенного острого респираторного заболевания, включая

COVID-19 в легкой и средней форме. Обращает на себя внимание, что в данной работе наряду с динамикой симптомов и жалоб оценивался ряд дополнительных параметров с помощью микроскопии и цитоморфометрии мазков-отпечатков слизистой оболочки ротоглотки. Помимо определенных преимуществ Диоксидина в купировании клинических и фарингоскопических проявлений ОТФ, авторы выявили способность препарата в новой лекарственной форме предотвращать выраженную деструкцию клеток эпителия в разгар воспаления и способствовать ускорению регенерации слизистой оболочки [30].

Результаты клинических исследований, приведенные в статье, характеризуются во многом схожим дизайном и контрольными точками, а также частично пересекающимися популяциями вовлеченных в наблюдение пациентов: немного меньше половины участников из группы, проводивших полоскание раствором 0,1% препарата Диоксидин®, имели диагноз ОТФ. С учетом этого можно условно сопоставить результаты оценки эффективности препарата в концентрациях 0,1 и 0,025%. К завершающему визиту кумулятивная доля участников, реализовавших терапевтический ответ (полное купирование местных симптомов воспаления по данным фарингоскопии), составляет 86,4 и 87,1% соответственно. Оценка уменьшения выраженности боли в горле (значение ВАШ) к завершающему визиту также продемонстрировала схожие результаты: 62–63 мм в группе применявших полоскание раствором 0,1% и 50 мм – в группе использовавших для полоскания раствор 0,025% исследуемого препарата.

При расширенном анализе безопасности в проведенных рандомизированных исследованиях обращают на себя внимание сопоставимые оценки и отсутствие явной зависимости параметров безопасности от действующих доз в широком диапазоне (от 15 мл раствора 0,025% до 50 мл раствора 0,1%). В обоих исследованиях не было зарегистрировано ни одного случая развития СНЯ, а также НЯ, имеющих высокую степень связи с применением Диоксидина. Все НЯ характеризовались краткосрочностью, легкой степенью тяжести и быстрым самостоятельным завершением без последствий, что характеризует хороший профиль безопасности Диоксидина®.

Ввиду отсутствия результатов анализа подгрупп с различной нозологией в исследовании эффективности раствора 0,1% не имеется возможности детально сопоставить полученные результаты с данными В.К. Еремеевой и др., также анализировавших применение препарата в данной лекарственной форме у пациентов с оХТ [22]. При сопоставлении приведенных в статье оценок применения раствора 0,025% с данными А.Ю. Овчинникова и др. отмечаются сходные результаты: доля пациентов с постковидным ОТФ, достигших на фоне применения раствора 0,025% препарата Диоксидин® терапевтического эффекта к  $7 \pm 1$  дню наблюдения в данном исследовании составила 87%, а  $\Delta$  и-ФС и  $\Delta$  и-КС к указанному сроку – 6,6 и 7,1 балла соответственно [11, 16, 30].

В заключение авторы предлагают учитывать возможности применения в клинической практике двух лекарственных форм топического препарата с широким спектром бактерицидной активности в отношении штаммов микроорганизмов, устойчивых к другим противомикробным и антисептическим средствам (Диоксидин® растворы 0,1% и 0,025% для местного применения).

Можно ожидать, что новая лекарственная форма препарата (15 мл раствора 0,025%) найдет достойное место в терапии ОФ и ОТ. Особенно ценным фактором в достижении лечебного результата может являться наличие дополнительных фармакологических эффектов в добавление к основному противомикробному действию. Область применения хорошо зарекомендовавшей себя лекарственной формы Диоксида в большей концентрации и в большем объеме (0,1% по 50 мл) видится более обоснованной в терапии именно ХТ: при обострении – в виде полоскания горла 3 раза в сутки в течение 7 дней в добавление к проводимой системно противомикробной терапии, в качестве противорецидивного лечения – для промывания лакун миндалин на приеме у специалиста и в виде полоскания в домашних условиях в промежутках между процедурами для поддержания достигнутого результата. Такое разделение с учетом патогенетических и микробиологических отличительных особенностей острых и хронических форм воспаления ротоглотки и миндалин выглядит клинически обоснованным

и соответствует принципам рациональной фармакотерапии, позволяя реализовать дифференцированный подход к терапии ОТФ и оХТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре клинические данные контролируемых и наблюдательных исследований рутинной практики подтверждают высокую эффективность и безопасность доступных в арсенале врача лекарственных форм отечественного топического бактерицидного препарата Диоксидин®. Продемонстрированы преимущества Диоксида по сравнению с некоторыми типичными антисептическими препаратами за счет более выраженного терапевтического результата, развивающегося в более ранние сроки. Можно ожидать, что в основе этого лежит дополнительная фармакологическая активность Диоксида – способность защищать эпителий от деструкции в разгар воспаления и ускорять восстановление функциональных возможностей слизистой оболочки к моменту выздоровления. Наличие двух лекарственных форм Диоксида® (растворов 0,1% и 0,025%) может способствовать реализации дифференцированного подхода к терапии воспалительной тонзиллярной патологии. 

Поступила / Received 04.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2023

Принята в печать / Accepted 03.10.2023

## Список литературы / References

- Свиштушкин ВМ, Никифорова ГН, Топоркова ЛА. Место современных препаратов с направленным действием в лечении пациентов с тонзиллярной патологией. *Медицинский совет*. 2018;(8):36–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-36-40>.  
Svistushkin VM, Nikiforova GN, Toporkova LA. The role of modern drugs of targeted action in the management of patients with tonsillar pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(8):36–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-36-40>.
- Егорова ОА. Местная терапия боли в горле на фоне антибиотикорезистентности. *Медицинский совет*. 2022;(8):68–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-68-76>.  
Egorova OA. Local therapy of sore throat against the background of antibiotic resistance. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(8):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-68-76>.
- Пальчун ВТ, Крюков АИ, Гуров АВ, Дубовая ТК, Ермолаев АГ. Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2020;(16):150–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-150-159>.  
Palchun VT, Kriukov AI, Gurov AV, Dubovaya TK, Ermolaev AG. Morphofunctional condition of palatine tonsils in various forms of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(16):150–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-150-159>.
- Артюшкин СА, Еремина НВ, Рязанцев СВ, Карнеева ОВ, Крюков АИ, Кунельская НЛ и др. *Хронический тонзиллит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 47 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/683\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/683_1).
- Гуров АВ, Мужичкова АВ, Келеметов АА. Актуальные вопросы лечения хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2021;(6):67–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-67-73>.  
Gurov AV, Muzhichkova AV, Kelemetov AA. Topical issues in the treatment of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(6):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-67-73>.
- Пальчун ВТ. Классификация и лечебная тактика при хроническом тонзиллите. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):8–11. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-4668201332>.  
Palchun VT. Classification and therapeutic strategy for chronic tonsillitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;78(3):8–11. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-4668201332>.
- Косыков СЯ, Анготова ИБ, Мулдашева АА. Противоречивость современных представлений о проблеме хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2015;(3):35–39. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/133>.  
Kosyakov SYa, Agnotova IB, Muldasheva AA. The contradictory nature of current views on the problem of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(3):35–39. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/133>.
- Карпищенко СА, Колесникова ОМ. Местная терапия острого тонзиллофарингита. *РМЖ*. 2022;(2):50–54. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mestnaya\\_terapiya\\_ostrogo\\_tonzillofaringita/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mestnaya_terapiya_ostrogo_tonzillofaringita/).  
Karpischenko SA, Kolesnikova OM. Topical therapy of acute tonsillopharyngitis. *RMJ*. 2022;(2):50–54. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mestnaya\\_terapiya\\_ostrogo\\_tonzillofaringita/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Mestnaya_terapiya_ostrogo_tonzillofaringita/).
- Гуров АВ, Дубовая ТК, Ермолаев АГ, Мурзаханова ЗВ, Махмудова НР, Домбалаган АХ. Возможности современных форм антимикробных пептидов в терапии воспалительной патологии глотки. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(5):43–49. <https://doi.org/10.17116/otorino20228705143>.  
Gurov AV, Dubovaya TK, Ermolaev AG, Murzakhanova ZV, Makhmudova NR, Dombalagan AKh. Possibilities of modern forms of antimicrobial peptides in the treatment of inflammatory pathology of the pharynx. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(5):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228705143>.
- Карпищенко СА, Колесникова ОМ. Современное решение в лечении острого тонзиллофарингита. *РМЖ*. 2023;(1):46–50. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennoe\\_reshenie\\_v\\_lechenii\\_ostrogo\\_tonzillofaringita/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennoe_reshenie_v_lechenii_ostrogo_tonzillofaringita/).  
Karpischenko SA, Kolesnikova OM. Modern solution in the treatment of acute tonsillopharyngitis. *RMJ*. 2023;(1):46–50. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennoe\\_reshenie\\_v\\_lechenii\\_ostrogo\\_tonzillofaringita/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennoe_reshenie_v_lechenii_ostrogo_tonzillofaringita/).
- Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Акопян ЛВ, Рябинин ВА. Сравнительная характеристика эффективности местной терапии при остром тонзиллофарингите. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(2):17–21. <https://doi.org/10.17116/otorino20228702117>.  
Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Akopyan LV, Ryabinin VA. Comparative characteristics of the effectiveness of local therapy in acute tonsillopharyngitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(2):17–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228702117>.

12. Попов ДА, Анучина НМ, Терентьев АА, Костюк ГВ, Блатун ЛА, Русанова ЕВ и др. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013;58(3-4):37–42. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/482>.  
Popov DA, Anuchina NM, Terentyev AA, Kostyuk GV, Blatun LA, Rusanova EV et al. Dioxidin: Antimicrobial Activity and Prospects of Its Clinical Use at Present. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2013;58(3-4):37–42. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/482>.
13. Детушева ЕВ, Фурсова НК, Коровкин СА. Антимикробная активность диоксида и диоксидин-содержащего препарата «Носолин-ультра, капли назальные». *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65(4):244–250. Режим доступа: <https://clinlabdia.ru/article/antimikrobnaya-aktivnost-dioksida/>.  
Detusheva EV, Fursova NK, Korovkin SA. Antimicrobial activity of dioxidine and a dioxidin-containing preparation "Nosolin-Ultra, nasal drops". *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020;65(4):244–250. (In Russ.) Available at: <https://clinlabdia.ru/article/antimikrobnaya-aktivnost-dioksida/>.
14. Гуськова ТА, Дурнев АД, Рейхарт ДВ, Чернышева АП. Антимикробная активность диоксида в отношении штаммов потенциальных возбудителей оториноларингологических инфекций. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(7):35–39. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-7-35-39>.  
Guskova TA, Durnev AD, Reikhart DV, Chernyasha AP. Antimicrobial activity of dioxidin against strains of potential pathogens of otorhinolaryngological infections. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016;50(7):35–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-7-35-39>.
15. Пономарева ТР. Чувствительность клинических штаммов бактерий к диоксидину *in vitro* в аэробных и анаэробных условиях. *Антибиотики и медицинская биотехнология*. 1987;32(3):199–202.  
Ponomareva TR. Sensitivity of clinical bacterial strains to dioxidin *in vitro* under aerobic and anaerobic conditions. *Antibiotiki i Medicinskaya Biotekhnologiya*. 1987;32(3):199–202. (In Russ.)
16. Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Щербак АЮ, Аtrashkin ДН. Диоксидин – неизменный фаворит в лечении воспалительных заболеваний лор-органов: 45 лет вместе. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(28):42–46. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/f92/Ovchinnikov.pdf>.  
Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Shcherbakov AYU, Atlashkin DN. Dioxidine is a constant favorite in the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract: 45 years together. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(28):42–46. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/f92/Ovchinnikov.pdf>.
17. Падейская ЕН. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2001;5(5):150–155.  
Padeyskaya EN. Antibacterial drug dioxidin: features of biological action and significance in the treatment of various forms of purulent infection. *Infektsii i Antimikrobnaya Terapiya*. 2001;5(5):150–155. (In Russ.)
18. Bakay TS, Fonshteyn LM. The nature of DNA damage and its repair after treatment of bacteria with dioxidine. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 1987;4(3):35–39. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3299067/>.
19. Григорьева ГИ, Рудзит ЭА, Ермаченко ВА, Лукоянова МА. Действие диоксида на мембранный аппарат бактериальной клетки *Staphylococcus*. *Прикладная биохимия и микробиология*. 1983;19(5):603–609. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wkcvbvd>.  
Grigorieva GI, Rudzit EA, Ermachenko VA, Lukoyanova MA. Action of dioxidine on the membrane apparatus of the bacterial cell. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 1983;19(5):603–609. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/wkcvbvd>.
20. Degtiareva IN, Fadeeva NI, Budanova LI, Kuzovkin VA, Stebaeva LF. Study of the effect of dioxidine on the subcellular fractions of microbial cells. *Farmakologiya i Toksikologiya*. 1981;44(3):330–334. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6169546/>.
21. Fadeeva NI, Degtiareva IN, Fominova AN, Degteva GK. Действие диоксида на внеклеточные белки и ферменты *Staphylococcus aureus*. *Антибиотики и химиотерапия*. 1990;35(8):17–20. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/wiytor>.  
Fadeeva NI, Degtiareva IN, Fominova AN, Degteva GK. Effect of dioxidine on extracellular proteins and enzymes in *Staphylococcus aureus*. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 1990;35(8):17–20. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/wiytor>.
22. Еремеева КВ, Наговская ВВ, Морозова СВ. Гидроксиметилхиноксалиндиоксид – точки приложения в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2023;7(7):72–79. <https://doi.org/10.21518/ms2023-119>.  
Eremeeva KV, Nagovskaya VV, Morozova SV. Hydroxymethylquinoxalindioxide as leverage points for otorhinolaryngology. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;7(7):72–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-119>.
23. Падейская ЕН, Шипилова ЛД, Буданова ЛИ. Фармакокинетика диоксида, проникновение препарата в органы и ткани при однократном и повторном введении. *Химико-фармацевтический журнал*. 1983;16(6):667–671.  
Padeyskaya EN, Shipilova LD, Budanova LI. Pharmacokinetics of dioxidin, a drug for penetration into organs and tissues once and repeatedly indoors. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1983;16(6):667–671. (In Russ.)
24. Большаков ЛВ. Антибактериальная активность Диоксида в условиях аэро- и анаэробноза. *Антибиотики и медицинская биотехнология*. 1986;21(10):760–764.  
Bolshakov LV. Antibacterial activity of Dioxidin under conditions of aero- and anaerobiosis. *Antibiotiki i Medicinskaya Biotekhnologiya*. 1986;21(10):760–764. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3789685/>.
25. Осипова ЛМ, Шурыгина ТВ, Пушкина КВ. Местная антибактериальная терапия при оториноларингологической патологии. В: Паштаев НП (ред.). *Антибактериальная терапия в оториноларингологии: материалы Межрегиональной научно-практической конференции, Чебоксары, 28 марта 2019 г.* Чебоксары: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 2019. С. 111–115. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/суппоо>.
26. Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Шевчик ЕВ, Золотова АВ, Волкова КВ. Возможности местного этиотропного лечения больных хроническим тонзиллитом. *Медицинский совет*. 2016;18(1):116–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-116-120>.  
Svistushkin VM, Nikiforova GN, Shevchik EV, Zolotova AV, Volkova KB. Possibilities of topical etiotropic therapy of chronic tonsillitis patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;18(1):116–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-116-120>.
27. Крюков АИ, Кунельская НЛ, Гуров АВ, Изотова ГН, Романенко СГ, Павлихин ОГ, Муратов ДЛ. Возможности антисептических средств в терапии ларингеальной и тонзиллярной патологии. *Медицинский совет*. 2016;6(6):36–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-36-40>.  
Kriukov AI, Kunelskaya NL, Gurov AV, Izotova GN, Romanenko SG, Pavlikhin OG, Muratov DL. Prospects for antiseptics in the treatment of laryngeal and tonsillar pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;6(6):36–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-36-40>.
28. Чарышкина ЮВ, Чарышкин АЛ. Эффективность комплексного лечения хронического тонзиллита. *Медицинская наука и образование Урала*. 2010;11(2-2):106–107. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tsheffb>.  
Charyshkina YuV, Charyshkin AL. Efficiency of complex treatment of a chronic tonsillitis. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala*. 2010;11(2-2):106–107. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tsheffb>.
29. Журавлева МВ, Романов БК, Городецкая ГИ, Муслимова ОВ, Крысанова ВС, Демченкова ЕЮ. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109–119. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>.  
Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, Muslimova OV, Krysanova VS, Demchenkova EYu. Topical Issues of Drug Safety, Possibilities of Improving of Pharmacovigilance. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):109–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>.
30. Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Николаева ЮО. Новые эффекты топического антимикробного препарата в лечении острого тонзиллофарингита. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(4):93–102. <https://doi.org/10.17116/otorino20238804193>.  
Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Nikolaeva YuO. New effects of a topical antimicrobial (agent) in the treatment of acute tonsillopharyngitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2023;88(4):93–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20238804193>.

## Вклад авторов:

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

Написание текста – А.Г. Гуров

Сбор и обработка материала – Д.З. Халифаева, А.Д. Климов

Обзор литературы – А.Г. Ермолаев, З.В. Мурзаханова

Перевод на английский язык – А.Д. Климов

Анализ материала – А.В. Гуров, Т.К. Дубовая, А.Г. Ермолаев

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

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Гуров, Т.К. Дубовая, А.Г. Ермолаев, З.В. Мурзаханова, Д.З. Халифаева, А.Д. Климов

**Contribution of authors:**

*Concept of the article* – Alexander V. Gurov, Tatiana K. Dubovaya

*Text development* – Alexander V. Gurov

*Collection and processing of material* – Jamilya Z. Khalifaeva, Alexey D. Klimov

*Literature review* – Aleksandr G. Ermolaev, Zulfiya V. Murzakhanova

*Translation into English* – Alexey D. Klimov

*Material analysis* – Alexander V. Gurov, Tatiana K. Dubovaya, Aleksandr G. Ermolaev

*Editing* – Alexander V. Gurov, Tatiana K. Dubovaya, Aleksandr G. Ermolaev

*Approval of the final version of the article* – Alexander V. Gurov, Tatiana K. Dubovaya, Aleksandr G. Ermolaev, Zulfiya V. Murzakhanova, Jamilya Z. Khalifaeva, Alexey D. Klimov

**Информация об авторах:**

**Гуров Александр Владимирович**, д.м.н., 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 имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, г. Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>; alex9999@inbox.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>; gusvbr@mail.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

**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

**Халифаева Джамиля Зиядиновна**, аспирант 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/0009-0004-4397-9404>; Khalifaeva96@mail.ru

**Климов Алексей Денисович**, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0007-9934-3204>; aly8122@yandex.ru

**Information about the authors:**

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

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

**Zulfiya V. Murzakhanova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Otorhinolaryngology named after Acad. B.S. Preobrazhensky, Faculty of Medicine, 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

**Jamilya Z. Khalifaeva**, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology named after Acad. B.S. Preobrazhensky, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-4397-9404>; Khalifaeva96@mail.ru

**Alexey D. Klimov**, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9934-3204>; aly8122@yandex.ru

# Опыт интраназального применения препарата дорназа альфа у детей с хроническим риносинуситом с назальным полипозом при муковисцидозе

**А.С. Петров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8907-1910>, entpetrov@gmail.com

**В.В. Шадрина**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>, verashadrina@mail.ru

**Д.П. Поляков**<sup>3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>, polyakovdp@yandex.ru

**А.Ю. Воронкова**<sup>1,5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>, voronkova111@yandex.ru

**Е.И. Кондратьева**<sup>1,5✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>, elenafpk@mail.ru

<sup>1</sup> Детский клинический многопрофильный центр Московской области; 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

<sup>2</sup> Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>5</sup> Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

## Резюме

**Введение.** При использовании препарата дорназа альфа у детей с муковисцидозом (МВ) в виде ингаляций через компрессорный ингалятор с пульсирующей подачей аэрозоля достигается высокая концентрация аэрозоля в полости носа и околоносовых пазухах, что обеспечивает снижение тяжести течения ринологической патологии, а именно хронического риносинусита, в т. ч. с назальным полипозом. Также наблюдается положительное влияние на функцию внешнего дыхания вследствие уменьшения негативного влияния ринологической патологии на респираторный тракт, прежде всего за счет нисходящего инфицирования.

**Цель.** Оценить влияние интраназальной терапии препаратом дорназа альфа в составе комплексного лечения на функцию легких и показатели физического развития у детей с МВ.

**Материалы и методы.** В исследовании проведено сравнение эффективности применения препарата дорназа альфа при хроническом риносинусите с назальным полипозом с использованием разных видов подачи препарата у детей, не получавших таргетную терапию МВ. Сравнивалась группа детей, получавших две ингаляции дорназы альфа ( $n = 43$ ), информация о пациентах этой группы взята из регистра 2020 г., и группа детей, получавших ингаляцию дорназы альфа только в нижние отделы дыхательных путей ( $n = 28$ ), информация о пациентах этой группы взята из регистра 2016 г.

**Результаты.** Эффект от применения дополнительной интраназальной ингаляции препарата дорназа альфа наблюдался в виде роста показателей ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ. Кроме того, отмечено улучшение показателей массы тела и роста в группе пациентов, получавших интраназальные ингаляции, однако выявленная разница не достигла достоверных значений.

**Заключение.** Полученные результаты в виде роста показателей ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ позволяют сделать вывод об эффективности назначения дополнительной интраназальной ингаляции препарата дорназа альфа.

**Ключевые слова:** кистозный фиброз, функция внешнего дыхания, муколитики, ингаляционная терапия, Pari Sinus

**Для цитирования:** Петров АС, Шадрина ВВ, Поляков ДП, Воронкова АЮ, Кондратьева ЕИ. Опыт интраназального применения препарата дорназа альфа у детей с хроническим риносинуситом с назальным полипозом при муковисцидозе. *Медицинский совет.* 2023;17(19):62–67. <https://doi.org/10.21518/ms2023-424>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Comparison of the effectiveness of dornase alfa in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis using different types of drug delivery

**Aleksey S. Petrov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8907-1910>, entpetrov@gmail.com

**Vera V. Shadrina**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>, verashadrina@mail.ru

**Dmitry P. Polyakov**<sup>3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>, Polykovdp@yandex.ru

**Anna Yu. Voronkova**<sup>1,5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>, voronkova111@yandex.ru

**Elena I. Kondratyeva**<sup>1,5✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>, elenafpk@mail.ru

<sup>1</sup> Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia

<sup>2</sup> Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>4</sup> National Medical Research Center for Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

<sup>5</sup> Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia

## Abstract

**Introduction.** When using the drug dornase alfa in children with cystic fibrosis (CF) in the form of inhalations through a compressor inhaler with a pulsating aerosol supply, a high concentration of aerosol is achieved in the nasal cavity and paranasal sinuses, which reduces the severity of rhinological pathology, namely chronic rhinosinusitis, including those with nasal polypoidosis. There is also a positive effect on the function of external respiration, due to a decrease in the negative impact of rhinological pathology on the respiratory tract, primarily due to descending infection.

**Aim.** To evaluate the effect of intranasal dornase alfa therapy as part of a complex treatment on lung function and indicators of physical development in children with CF.

**Materials and methods.** The study compared the effectiveness of the drug dornase alfa for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis using different types of drug delivery in children who did not receive targeted therapy for CF. A group of children who received two inhalations of dornase alfa ( $n = 43$ ), information about patients in this group was taken from the 2020 register, and a group of children who received inhalation of dornase alfa only in the lower respiratory tract were compared ( $n = 28$ ), information about patients in this group was taken from the 2016 register.

**Results.** The effect of additional intranasal inhalation of the drug dornase alfa was observed in the form of an increase in  $FEV_1$  and FVC. In addition, there was an improvement in body weight and height in the group of patients receiving intranasal inhalations, but the identified difference did not reach significant values.

**Conclusion.** The results obtained in the form of an increase in  $FEV_1$  and FVC allow us to draw a conclusion about the effectiveness of prescribing additional intranasal inhalation of the drug dornase alfa.

**Keywords:** cystic fibrosis, respiratory function, mucolytics, inhalation therapy, Pari Sinus

**For citation:** Petrov AS, Shadrina VV, Polyakov DP, Voronkova AY, Kondratyeva EI. Comparison of the effectiveness of dornase alfa in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis using different types of drug delivery. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(19):62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-424>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Кистозный фиброз (муковисцидоз – МВ) – аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, а также жизненно важных органов и систем [1–3].

Хронический риносинусит (ХРС), в т. ч. с назальным полипозом (НП) является одним из проявлений МВ. Вследствие изменения реологических свойств слизи нарушается мукоцилиарный клиренс и затрудняется очищение околоносовых пазух (ОНП) [4–6]. В исследованиях подтверждается, что микробиологический пейзаж в материале из верхнечелюстных пазух и бронхоальвеолярном лаваже имеет сходный генотип, что указывает на ухудшение статуса нижних дыхательных путей посредством нисходящего инфицирования из ОНП при МВ. Это подчеркивает важность ОНП как основного источника патогенной микрофлоры при данном заболевании [7, 8].

С 2011 г. в Российской Федерации действует проект «Национальный регистр пациентов с МВ», который соответствует европейским требованиям и является его составной частью [9–11]. По данным регистра больных МВ 2020 г., ХРС с НП выявлен у 31,8% пациентов, а ХРС без НП – у 28% [12]. Целью терапии ХРС при МВ является восстановление вентиляции и дренирование придаточных пазух носа. В лечении ринологической патологии

рекомендуется ирригационная терапия: промывания полости носа проводятся изотоническими (0,9%) или гипертоническими (3%) солевыми растворами 2 раза в сутки (или чаще по показаниям) ежедневно перед проведением ингаляций в полость носа. Рекомендуется терапия глюкокортикоидами в виде назального спрея при наличии НП [4, 13]. При отсутствии эффекта от консервативной терапии часто требуется проведение хирургического вмешательства на ОНП [14, 15].

Муколитический препарат дорназа альфа разрывает водородные связи молекул ДНК, которые являются основной составляющей гнойной мокроты, и может применяться интраназально в дозе 2,5 мг – по 1,25 мг (1,25 мл) в каждый носовой ход [16, 17]. Наиболее эффективным методом доставки считается устройство доставки лекарств в ОНП Pari Sinus посредством пульсирующего аэрозоля [18, 19].

В некоторых исследованиях было показано положительное влияние местного интраназального введения дорназы альфа в виде уменьшения тяжести проявлений ринологической патологии, однако влияние на другие проявления болезни, в т. ч. на функцию внешнего дыхания, остаются неизученными [20].

**Цель** – оценить влияние интраназальной терапии препаратом дорназа альфа в составе комплексного лечения на функцию легких и показатели физического развития у детей с МВ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 71 ребенок с МВ и ХРС с НП. Диагноз МВ был установлен согласно клиническим рекомендациям 2021 г. [13]. Диагноз ХРС с НП был установлен в соответствии с определением European Rhinology Society (критерии EPOS 2012/2020) [21].

В 1-ю группу вошли 43 ребенка, которые ежедневно получали две ингаляции дорназы альфа: дополнительно к ингаляции в нижние отделы дыхательных путей через мундштук были добавлены 2,5 мг пульсирующих ингаляций через аппарат Pari Sinus (по 1,25 мг в каждую половину носа).

В качестве группы сравнения были использованы данные 28 пациентов с ХРС с НП из регистра больных МВ 2016 г. (2-я группа), поскольку с 2017 г. все дети с ХРС с НП Московского региона, наблюдающиеся в Центре МВ, получают дополнительную интраназальную ингаляцию дорназы альфа. Пациенты этой группы получали только одну ингаляцию дорназы альфа в день через мундштук и не применяли интраназальное введение дорназы альфа.

Кроме отличий в отношении лечения препаратом дорназа альфа, пациенты двух групп получали сходную терапию согласно клиническим рекомендациям [12]. Все дети, включенные в исследование, не получали таргетную терапию МВ.

Оценка спирометрии проводилась с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества [22] и рекомендаций Американского торакального (American Thoracic Society) и Европейского респираторного (European Respiratory Society) общества [23, 24].

Все пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от возраста – от 6 до 12 и от 13 до 18 лет.

Оценку показателей спирометрии, массы тела и роста пациентов проводили в возрастных группах: от 6 до 12 лет (1-я группа – 23 ребенка, 2-я группа – 15 детей), от 13 до 18 лет (1-я группа – 20 пациентов, 2-я группа – 13 пациентов).

Исследование носило ретроспективный характер. Данные пациентов 1-й группы взяты из регистра больных МВ 2020 г. [12], а данные детей с ХРС с НП, получавших одну дозу дорназы альфа (2-я группа) – из регистра больных МВ 2016 г. [25].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов в возрасте 6–12 лет, получавших ингаляции дорназы альфа дважды в день (в т. ч. одну ингаляцию в день интраназально), показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду маневра (ОФВ<sub>1</sub>) составили  $97,89 \pm 11,63\%$ , что было достоверно выше, чем у пациентов того же возраста, получавших одну ингаляцию дорназы альфа в день ( $p = 0,049$ ). У пациентов, получавших только одну ингаляцию дорназы альфа через мундштук, показатели ОФВ<sub>1</sub> составили  $88,36 \pm 14,19\%$ .

Показатели ОФВ<sub>1</sub> у пациентов в возрасте 13–18 лет, получавших ингаляции дорназы альфа дважды в день (в т. ч. одну ингаляцию интраназально), составили

$85,22 \pm 16,13\%$ , что было достоверно выше, чем у пациентов того же возраста, но получавших только одну ингаляцию дорназы альфа через мундштук, –  $74,92 \pm 21,07\%$ ,  $p = 0,049$ .

Показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) у пациентов, получавших две ингаляции дорназы альфа (в т. ч. одну ингаляцию интраназально), были также достоверно выше, чем у пациентов, получавших только одну ингаляцию дорназы альфа через мундштук (рис. 1).

Антропометрические показатели у пациентов, получавших две ингаляции дорназы альфа в день, были выше, чем у пациентов, получавших только одну ингаляцию дорназы альфа через мундштук, но без достоверной разницы (рис. 2).

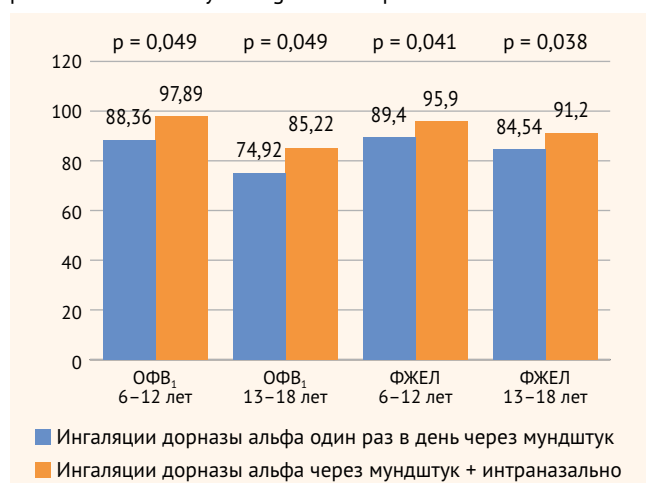
## ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день большая часть исследований по применению препарата дорназа альфа при МВ посвящена ингаляционному введению препарата в нижние отделы респираторного тракта. В исследованиях с оценкой эффективности эндоназальных ингаляций в основном определялась тяжесть ринологической патологии.

Добавление к стандартной терапии МВ ингаляций дорназы альфа интраназально с помощью пульсирующей подачи аэрозоля через компрессорный ингалятор Pari Sinus, вероятно, приводило к повышению реологии секрета верхних дыхательных путей и улучшению носового дыхания, элиминации патогенной микрофлоры, что в итоге могло повлиять на улучшение функции легких [26]. Положительное влияние интраназального

● **Рисунок 1.** Сравнение функции внешнего дыхания у пациентов с хроническим риносинуситом с назальным полипозом, получавших ингаляции дорназы альфа однократно в день через мундштук и двукратно через мундштук и интраназально

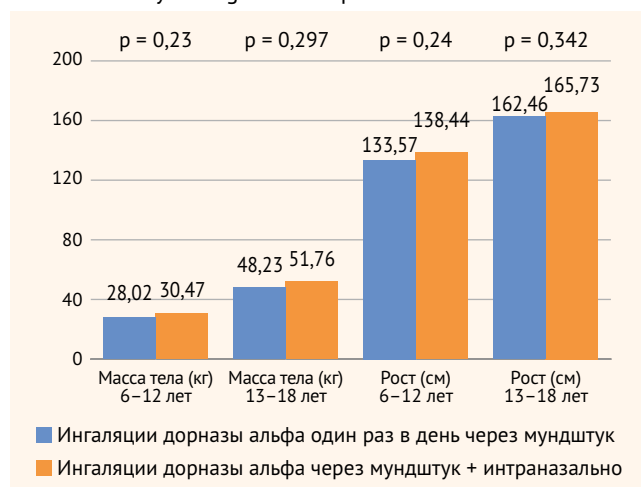
● **Figure 1.** Analyzing the function of external respiration in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis who received inhalation of dornase alfa once a day through a mouthpiece and twice a day through a mouthpiece and intranasal



ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 сек; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

● **Рисунок 2.** Сравнение антропометрических показателей у пациентов с хроническим риносинуситом с назальным полипозом, получавших ингаляции дорназы альфа однократно в день через мундштук и двукратно через мундштук и интраназально

● **Figure 2.** Analyzing anthropometric measurements in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis who received inhalation of dornase alfa once a day through a mouthpiece and twice a day through a mouthpiece and intranasal



введения дорназы альфа на функцию внешнего дыхания было отмечено и в исследовании J.G. Mainz et al. [27].

По нашему мнению, эндоназальное применение дорназы альфа становится наиболее эффективным при

восстановлении проходимости соустьев ОНП, которое достигается по возможности консервативно или же путем выполнения хирургического вмешательства с обеспечением доступа препарата в полость носа и ОНП к основным резервуарам и местам продукции густого секрета [28, 29].

Для достижения максимального терапевтического эффекта в лечении ХРС без НП и ХРС с НП при МВ необходимо усиление междисциплинарного взаимодействия между оториноларингологами и педиатрами, усовершенствование алгоритмов терапии [30]. Требуются дальнейшие исследования в данном направлении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление к стандартной терапии ингаляционного муколитика дорназы альфа интраназально по 1,25 мг в каждую половину носа у детей с ХРС с НП приводило к достоверному улучшению функции внешнего дыхания в виде роста показателей ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ. Кроме того, отмечено улучшение показателей массы тела и роста в группе пациентов, получавших интраназальные ингаляции, однако выявленная разница не достигла достоверных значений.

Поступила / Received 04.09.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2023  
Принята в печать / Accepted 26.09.2023

## Список литературы / References

- Каширская НЮ, Капранов НИ, Кондратьева ЕИ (ред.). *Муковисцидоз*. 2-е изд. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2021. 680 с.
- Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181(Suppl.):S4–S15.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>.
- Goetz D, Ren CL. Review of Cystic Fibrosis. *Pediatr Ann*. 2019;48(4):e154–e161. <https://doi.org/10.3928/19382359-20190327-01>.
- Каширская НЮ, Капранов НИ, Кондратьева ЕИ (ред.). *Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус: проект*. 2-е изд. М.: Компания БОРГЕС; 2018. 356 с. Режим доступа: [https://mukoviscid.org/doc/konsensus/2019/konsensus\\_2019.pdf](https://mukoviscid.org/doc/konsensus/2019/konsensus_2019.pdf).
- Krajewska J, Zub K, Skowikowski A, Zatoński T. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(1):1–24. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06875-6>.
- Kang SH, Dalcin Pde T, Piltcher OB, Migliavacca Rde O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2015;41(1):65–76. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000100009>.
- Tu Y, Liu J, Li T, Zhou X, Tan KS, Ong HH et al. Mucus composition abnormalities in sinonasal mucosa of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Inflammation*. 2021;44(5):1937–1948. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01471-6>.
- Мескина ЕР. Сравнительная эффективность препаратов пробиотиков в лечении острых инвазивных (дизентериеподобных) кишечных инфекций у детей, госпитализированных в стационар. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2019;98(6):118–126. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=373&section=5745>. Meskina ER. Comparative efficacy of probiotic preparations in treatment of acute invasive (dysentery-like) intestinal infections in hospitalized children. *Pediatr – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2019;98(6):118–126. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=373&section=5745>.
- Stern M, Bertrand DP, Bignamini E, Corey M, Dembski B, Goss CH et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13(Suppl. 1):S43–59. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.011>.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>.
- Андреев ДА, Башлакова ЕЕ, Хачанова НВ, Давыдовская МВ. Регистры больных муковисцидозом: отечественный и зарубежный опыт. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(2):115–126. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1726>. Andreev DA, Bashlakova EE, Khachanova NV, Davydovskaya MV. Cystic fibrosis patient registries: domestic and foreign experience. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(2):115–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1726>.
- Кондратьева ЕИ, Красовский СА, Старинова МА, Воронкова АЮ, Амелина ЕЛ, Каширская НЮ и др. (ред.). *Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2022. 68 с. Режим доступа: [http://audit-orfan.clin-reg.ru/assets/files/site\\_Registre\\_2020.pdf](http://audit-orfan.clin-reg.ru/assets/files/site_Registre_2020.pdf).
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Куцев СИ, Авдеев СН, Полевиченко ЕВ, Белевский АС и др. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации*. М.; 2021. 225 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2).
- Поляков ДП, Дайхес НА, Юнусов АС, Карнеева ОВ, Кондратьева ЕИ, Петров АС и др. Риносинусхирургия у детей с муковисцидозом. *Голова и шея*. 2021;9(1):35–44. Режим доступа: <https://hnj.science/rhinosisinuosoxirurgiya-u-detey-s-mukoviscidozom/>. Polyakov DP, Daykhes NA, Yunusov AS, Karneyeva OV, Kondratyeva EI, Petrov AS et al. Rhinosinusosurgery in children with cystic fibrosis. *Head and Neck Russian Journal*. 2021;9(1):35–44. (In Russ.) Available at: <https://hnj.science/rhinosisinuosoxirurgiya-u-detey-s-mukoviscidozom/>.
- Johnson BJ, Choby GW, O'Brien EK. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis-Current management and new treatments. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020;5(3):368–374. <https://doi.org/10.1002/lto2.401>.
- Yang CL, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:65–67. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.09.001>.

17. Terlizzi V, Castellani C, Taccetti G, Ferrari B. Dornase alfa in Cystic Fibrosis: indications, comparative studies and effects on lung clearance index. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):141. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01331-5>.
18. Mainz JG, Schien C, Schiller I, Schädlich K, Koitschev A, Koitschev C et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):461–470. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.02.005>.
19. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD001127. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub5>.
20. Shah GB, De Keyser L, Russell JA, Halderman A. Treatment of chronic rhinosinusitis with dornase alfa in patients with cystic fibrosis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(6):729–736. <https://doi.org/10.1002/alr.22082>.
21. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
22. Чучалин АГ, Айсанов ЗР, Чикина СЮ, Черняк АВ, Калманова ЕН. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирографии. *Пульмонология*. 2014;(6):11–24. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>. Chuchalin AG, Aysanov ZR, Chikina SYu, Chernyak AV, Kalmanova EN. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya*. 2014;(6):11–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>.
23. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>.
24. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
25. Красовский СА, Черняк АВ, Воронкова АЮ, Амелина ЕЛ, Каширская НЮ, Кондратьева ЕИ, Гембицкая ТЕ (ред.). *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2018. 64 с. Режим доступа: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre\\_2016%20ctp.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre_2016%20ctp.pdf).
26. Ciofu O, Johansen HK, Aanaes K, Wassermann T, Alhede M, von Buchwald C, Høiby N. *P. aeruginosa* in the paranasal sinuses and transplanted lungs have similar adaptive mutations as isolates from chronically infected CF lungs. *J Cyst Fibros*. 2013;12(6):729–736. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.02.004>.
27. Mainz JG, Schien C, Schiller I, Schädlich K, Koitschev A, Koitschev C et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):461–470. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.02.005>.
28. Karanth TK, Karanth VKLK, Ward BK, Woodworth BA, Karanth L. Medical interventions for chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;4(4):CD012979. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012979.pub3>.
29. Spielman DB, Beswick DM, Kimple AJ, Senior BA, Aanaes K, Woodworth BA et al. The management of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: An evidenced-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;12(9):1148–1183. <https://doi.org/10.1002/alr.22953>.
30. Biciuşcă V, Petrescu IO, Singer CE, Oancea AG, Petrescu AM, Stan IS et al. Multidisciplinary approach to patients with manifestations and pulmonary complications of cystic fibrosis. *Rom J Morphol Embryol*. 2020;61(2):397–406. <https://doi.org/10.47162/RJME.61.2.09>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.И. Кондратьева  
 Концепция и дизайн исследования – Д.П. Поляков, А.С. Петров  
 Написание текста – А.С. Петров, В.В. Шадрина  
 Сбор и обработка материала – А.Ю. Воронкова, Е.И. Кондратьева, А.С. Петров, Д.П. Поляков  
 Обзор литературы – А.С. Петров, В.В. Шадрина  
 Перевод на английский язык – А.С. Петров  
 Анализ материала – А.С. Петров, Д.П. Поляков, Е.И. Кондратьева  
 Статистическая обработка – А.С. Петров, А.Ю. Воронкова  
 Редактирование – Д.П. Поляков, Е.И. Кондратьева  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Д.П. Поляков, Е.И. Кондратьева

### Contribution of authors:

Concept of the article – Elena I. Kondratyeva  
 Study concept and design – Dmitry P. Polyakov, Aleksey S. Petrov  
 Text development – Aleksey S. Petrov, Vera V. Shadrina  
 Collection and processing of material – Anna Yu. Voronkova, Elena I. Kondratyeva, Aleksey S. Petrov, Dmitry P. Polyakov  
 Literature review – Aleksey S. Petrov, Vera V. Shadrina  
 Translation into English – Aleksey S. Petrov  
 Material analysis – Aleksey S. Petrov, Dmitry P. Polyakov, Elena I. Kondratyeva  
 Statistical processing – Aleksey S. Petrov, Anna Yu. Voronkova  
 Editing – Dmitry P. Polyakov, Elena I. Kondratyeva  
 Approval of the final version of the article – Dmitry P. Polyakov, Elena I. Kondratyeva

### Информация об авторах:

**Петров Алексей Сергеевич**, врач-оториноларинголог, консультант отделения муковисцидоза, Детский клинический многопрофильный центр Московской области; 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1; entpetrov@gmail.com  
**Шадрина Вера Владиславовна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; verashadrina@mail.ru  
**Поляков Дмитрий Петрович**, к.м.н., заведующий детским оториноларингологическим отделением, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; доцент, кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; polyakovdp@yandex.ru  
**Воронкова Анна Юрьевна**, к.м.н., врач-педиатр отделения муковисцидоза, Детский клинический многопрофильный центр Московской области; 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; voronkova111@yandex.ru  
**Кондратьева Елена Ивановна**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Детский клинический многопрофильный центр Московской области; 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1; руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; elenafpk@mail.ru

**Information about the authors:**

**Aleksey S. Petrov**, Otorhinolaryngologist, Consultant at the Cystic Fibrosis Department, Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia; entpetrov@gmail.com

**Vera V. Shadrina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; verashadrina@mail.ru

**Dmitry P. Polyakov**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Children's Otorhinolaryngology Department, Leading Researcher, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; polyakovdp@yandex.ru

**Anna Yu. Voronkova**, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician of the Cystic Fibrosis Department, Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia; Leading Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; voronkova111@yandex.ru

**Elena I. Kondratyeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work, Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia; Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; elenafpk@mail.ru

## Выбор эффективной терапии при воспалительных заболеваниях глотки

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

**С.С. Высоцкая**, <https://orcid.org/0000-0001-9976-3830>, s.pavlova@niilor.ru

**И.В. Фанта**, <https://orcid.org/0000-0002-1110-7087>, i.fanta@niilor.ru

**Ю.С. Алексанян**, <https://orcid.org/0000-0003-3170-6834>, y\_aleksanyan@mail.ru

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

### Резюме

Воспалительные процессы верхних дыхательных путей и глотки занимают лидирующее положение как в отношении частоты обращения к врачу-оториноларингологу, так и по разнообразию патогенных факторов, вызывающих процессы, сопровождающиеся болью в горле. При воспалительном процессе, протекающем в лимфоидном кольце глотки, симптоматика, как правило, вызывается местными факторами, поэтому местное лечение, как противовоспалительное, так и обезболивающее, особенно важно. Однако в соответствии с литературными данными в большинстве случаев назначается системная антибактериальная терапия. Согласно современным представлениям известно, что системные антимикробные средства должны назначаться строго по показаниям, поскольку вирусная этиология воспалительного процесса является наиболее распространенной. Исходя из этой точки зрения, эффективными средствами являются нестероидные противовоспалительные препараты. В свою очередь, согласно многим исследованиям, препараты лизиновой соли кетопрофена показали свою эффективность в облегчении симптомов, не приводя к развитию серьезных нежелательных явлений. На основе обзора литературных данных показано, что лизиновая соль кетопрофена имеет широкий терапевтический потенциал, хорошую переносимость, а также простоту в применении, что позволяет рекомендовать данное лекарственное средство для использования у пациентов с острым воспалительным процессом в глотке, вызванным как микробными, так и вирусными агентами. Данный препарат характеризуется высокой безопасностью в связи с отсутствием межлекарственных взаимодействий с другими лекарственными средствами, поэтому его можно использовать в составе комбинированной терапии с антисептиками. При необходимости проведения антибактериальной терапии для лечения острого или обострения хронического процесса в полости глотки препаратом выбора можно считать полусинтетический цефалоспориновый антибиотик 3-го поколения для приема внутрь с широким спектром действия – цефиксим.

**Ключевые слова:** инфекционно-воспалительные заболевания глотки, топическая терапия, противовоспалительная терапия, кетопрофена лизиновая соль, нестероидные противовоспалительные препараты, диспергируемые формы антибиотиков, цефиксим

**Для цитирования:** Рязанцев СВ, Высоцкая СС, Фанта ИВ, Алексанян ЮС. Выбор эффективной терапии при воспалительных заболеваниях глотки. *Медицинский совет*. 2023;17(19):68–76. <https://doi.org/10.21518/ms2023-418>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Selection of effective therapy for inflammatory diseases of the pharynx

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

**Svetlana S. Vysockaya**, <https://orcid.org/0000-0001-9976-3830>, s.pavlova@niilor.ru

**Ivan V. Fanta**, <https://orcid.org/0000-0002-1110-7087>, i.fanta@niilor.ru

**Yuri S. Aleksanian**, <https://orcid.org/0000-0003-3170-6834>, y\_aleksanyan@mail.ru

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

### Abstract

Inflammatory processes of the upper respiratory tract and pharynx occupy a leading position both in terms of the frequency of visits to an otolaryngologist and in the variety of pathogenic factors that cause processes accompanied by sore throat. With an inflammatory process occurring in the lymphoid ring of the pharynx, symptoms are usually caused by local factors, so local treatment, both anti-inflammatory and analgesic, is especially important. However, according to the literature, in most cases systemic antibacterial therapy is prescribed. According to modern concepts, it is known that systemic antimicrobial agents should be prescribed strictly according to indications, since the viral etiology of the inflammatory process is the most common. Based on this point of view, non-steroidal anti-inflammatory drugs are effective. In turn, according to many studies, preparations of the lysine salt of ketoprofen have shown their effectiveness in relieving symptoms without leading to the development of obvious side effects. Based on a review of literature data, it is shown that the lysine salt of ketoprofen has a wide therapeutic potential, good tolerability, and ease of use, which allows us to recommend this drug for use in patients with acute

inflammatory processes in the pharynx caused by both microbial and viral agents. This drug is one of the most effective because there is no interaction with other drugs, and it can be used as part of combination therapy with antiseptics. If it is necessary to carry out antibacterial therapy for the treatment of an acute or exacerbation of a chronic process in the pharyngeal cavity, the drug of choice can be considered a third-generation semisynthetic cephalosporin antibiotic for oral administration with a broad spectrum of action, cefixime.

**Keywords:** infectious and inflammatory diseases of the pharynx, topical therapy, anti-inflammatory therapy, ketoprofen lysine salt, non-steroidal anti-inflammatory drugs, dispersible forms of antibiotics, cefixime

**For citation:** Ryazantsev SV, Vysockaya SS, Fanta IV, Aleksanian YuS. Selection of effective therapy for inflammatory diseases of the pharynx. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(19):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-418>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В ежедневной врачебной практике не только лор-специалиста, но также педиатра, терапевта и врача общей практики воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП), в частности глотки, занимают одну из лидирующих позиций среди обращений. Данные многоплановых и многочисленных исследований показывают, что, несмотря на определенные достижения в оптимизации диагностического и лечебного алгоритма, частота встречаемости заболеваний ВДП и глотки, в т. ч. патологии лимфоидной ткани, возросла в 1,5–1,8 раза по сравнению с последними десятилетиями XX в. [1, 2]. В значительной степени данному процессу способствуют не только социально-экономические условия – миграция населения, ухудшение качества жизни, многочисленные техногенные перегрузки и проживание в экологически неблагоприятных регионах, что приводит к нарушению адаптации организма к изменениям окружающей среды, но и медицинские причины – дефекты в проведении профилактических осмотров лиц, подлежащих диспансеризации, несвоевременное проведение лечения острой вирусной патологии ВДП, а также возрастание как местных, так и системных тонзиллогенных осложнений, возникающих, как правило, в результате неадекватно подобранной и назначенной терапии. ОРВИ является самым распространенным инфекционным заболеванием в развитых странах: в среднем за год взрослые болеют ОРВИ не реже 2–3 раз, дети – до 6–10 раз [3, 4].

Воспалительные процессы в лимфоидном кольце глотки занимают лидирующее положение как по частоте обращения к врачу, так и по разнообразию патогенных факторов, вызывающих процессы, сопровождающиеся болью в горле. Интересно отметить, что воспалительные заболевания лимфоидного кольца глотки составляют более 30% от всех патологий лор-органов. Элементы лимфоглоточного кольца играют важную роль в общей иммунной системе организма. Это объясняется тем, что лимфоидная ткань находится в области перекрестка дыхательных путей и верхней части пищеварительного тракта, где существует высокий риск получения травмы и инфицирования [5, 6].

В структуре лор-патологии, требующей госпитализации, воспалительные заболевания глотки составляют

до 12,4% [7]. В период с 2009 по 2014 г. количество пациентов с такой патологией выросло на 1,31% [8]. В ряде исследований выявлено более 500 возможных этиологических факторов, которые могут служить причиной развития дискомфорта и боли в горле. Тем не менее до 15,8% случаев обращений связано с персистенцией вирусной и (или) бактериальной флоры [9–12]. Основным пусковым механизмом развития воспаления являются вирусные агенты, а также представители атипичной флоры. Наиболее часто выявляются респираторные вирусы – аденовирус, вирус Эпштейна – Барр, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, вирус парагриппа, метапневмовирус и др. [13, 14].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Одной из ведущих жалоб, встречающихся при воспалительной патологии ВДП и глотки, является ощущение дискомфорта и (или) боли в горле. Согласно эпидемиологическим данным, эта жалоба находится в тройке наиболее распространенных симптомов, с которыми пациенты обращаются к врачам первичного звена [6, 15].

Знание различий в клинической картине, вызванной разными типами микроорганизмов (бактерии, вирусы или грибковая флора), является крайне важным для врача, так как эти различия будут определяющими при выборе стратегии лечения пациента. Основным дифференциально-диагностическим признаком является причина усиления симптоматики заболевания. При воспалении, вызванном бактериальной флорой, основные жалобы – боль и дискомфорт, чувство першения в горле, которые усиливаются при глотании. В большинстве случаев при неосложненном течении заболевания боль имеет двустороннюю локализацию. В случае развития осложнений при реактивном отеке паратонзиллярной клетчатки возможна иррадиация боли в ухо, усиление боли при глотании. В случае вирусной инфекции пациенты вне зависимости от акта глотания ощущают першение, сухость и дискомфорт [16–18]. Часто пациенты, страдающие от воспаления, вызванного бактериальным агентом, испытывают общую интоксикацию: слабость, субфебрильную или фебрильную температуру тела, головную боль.

Жалобы пациентов, страдающих от вирусных процессов в глотке, могут либо отсутствовать, либо быть слабой

интенсивности. Для точной дифференциальной диагностики крайне важно обратить внимание на характерные изменения, которые могут включать пастозность лимфоидной ткани, гиперемию небных дужек, самих небных миндалин, задней стенки глотки, наличие и характер налета на небных миндалинах и лимфаденит в регионарных узлах. У детей иногда возникает петехиальная энантема, и, как правило, данные проявления локализуются симметрично с двух сторон.

При вирусной инфекции в глотке часто наблюдаются и другие респираторные симптомы, включая насморк, застойные явления в полости носа, затруднение носового дыхания, конъюнктивит, изменение голоса, а также сухой непродуктивный кашель. В случае если воспаление вызвано грибковой флорой, то на первый план выходят симптомы общей интоксикации. Боль в горле при глотании обычно не столь сильная, но налет на миндалинах может распространяться за пределы небных дужек и может быть обнаружен на мягком небе и языке. Грибковая флора наиболее часто встречается у пациентов с нарушениями иммунной системы, такими как иммунодефицит, или при длительном применении некоторых лекарственных препаратов, включая ингаляционные глюкокортикоиды, цитостатики и системные антибиотики [19]. Однако изолированная оценка наличия того или иного симптома не позволяет точно дифференцировать бактериальную, вирусную или грибковую этиологию заболевания. Поэтому основной задачей при назначении лечения пациентам с воспалительными явлениями ВДП и глотки является решение вопроса о необходимости системной антибактериальной терапии, которая абсолютно показана только при процессах, вызванных  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А [20].

В течение последних десятилетий был предложен ряд ориентировочных клинических и клинико-параклинических шкал для балльной оценки вероятности стрептококковой инфекции и, соответственно, определения показаний к системной антибактериальной терапии (шкалы Walsh, Breese, Centor). Наибольшее распространение получила шкала McIsaac. Тем не менее опыт использования подобных шкал продемонстрировал их относительную неточность.

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ В ГОРЛЕ

Лечение боли в горле является важным аспектом при любой этиологии воспалительного процесса. Эффективное облегчение боли, снижение воспаления и предотвращение осложнений – основные цели терапии. При отсутствии патогенной бактериальной флоры использование антибактериальных препаратов нецелесообразно. Неразумное использование антибиотиков не только не улучшает состояние пациента, но и негативно влияет на микробиоту глотки, может спровоцировать присоединение грибковой флоры и не обеспечивает защиту от бактериальной суперинфекции [10, 19–21]. В большинстве случаев воспалительный процесс можно разрешить с помощью местных антибактериальных,

антисептических и обезболивающих средств. Хотя местная антибактериальная терапия при неадекватной дозировке может привести к развитию локальной устойчивости к антибиотикам, применение противовоспалительных и антисептических средств помогает минимизировать этот риск.

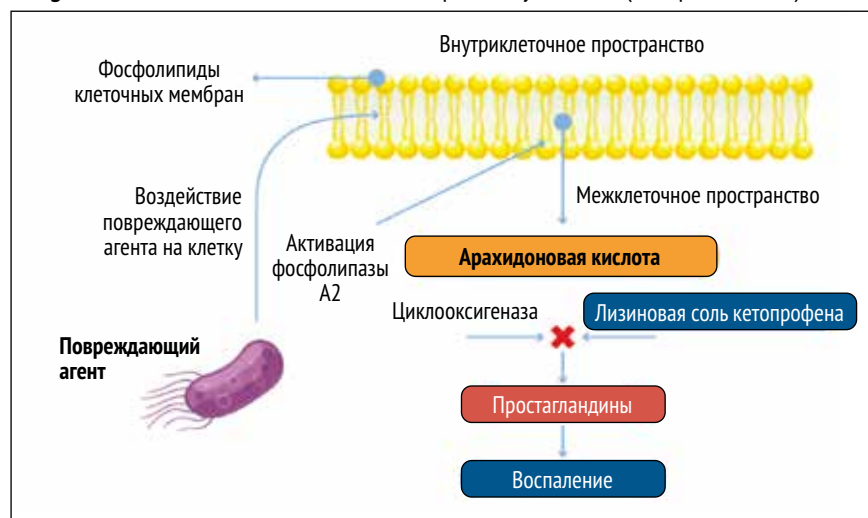
При назначении местных антисептиков необходимо соблюдать рекомендуемые дозировки и учитывать возрастные ограничения из-за возможной токсичности некоторых препаратов и вероятности возникновения аллергических реакций. Клинические рекомендации Минздрава России [13] обосновывают применение симптоматической системной терапии для снижения лихорадки и (или) боли с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Дополнительно при лечении острого тонзиллита и фарингита рекомендуется применение местных средств, таких как растворы для полоскания рта, инсуффляции, ингаляции, таблетки и пастилки для рассасывания. Это открывает интересную клиническую задачу по поиску препарата местного и системного действия, который обеспечил бы комплексный подход к лечению боли в горле и исключил риск полипрагмазии [22, 23].

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЛИЗИНОВОЙ СОЛИ КЕТОПРОФЕНА

Цель местной терапии – быстрое снижение интенсивности боли, количества воспалительных проявлений и предупреждение вторичного инфицирования поврежденной слизистой оболочки. Боль – один из основных симптомов, сопровождающих воспалительный процесс, развивающийся на слизистой оболочке глотки. Под воздействием возбудителей, разрушающих мембраны эпителиальных клеток, высвобождается большое количество фосфолипидов, которые под влиянием фермента фосфолипазы A2 превращаются в арахидоновую кислоту. Простагландины, являющиеся биохимическими медиаторами боли и воспаления в организме, контролируются ферментом циклооксигеназой (ЦОГ), который регулирует превращение арахидоновой кислоты в циклические эндопероксиды, а затем – в простагландин  $H_2$ .

Главным механизмом действия НПВП является подавление синтеза простагландинов за счет ингибирования изоферментов ЦОГ 1-го и 2-го типа (рисунок). Лизиновая соль кетопрофена (ЛСК), подобно другим НПВП, обладает тремя главными действиями – облегчением боли, устранением воспаления и снижением температуры тела. Эти свойства достигаются благодаря основному механизму действия неселективного ингибитора ЦОГ-1 и ЦОГ-2, составляющему основу его терапевтического эффекта [24]. Следует также отметить, что кетопрофен стабилизирует лизосомальные мембраны и задерживает высвобождение из них ферментов, вызывающих повреждение тканей при хроническом воспалении, снижается выделение цитокинов, тормозится активность нейтрофилов. Важной особенностью фармакологического спектра эффектов кетопрофена является отсутствие негативного

- **Рисунок.** Механизм действия лизиновой соли кетопрофена (Кетопрофен-ЛОР)  
 ● **Figure.** The mechanism of action of ketoprofen lysine salt (Ketoprofen-LOR)



влияния на костную ткань, в частности на процессы репарации в ней.

Ранее при применении неселективных ингибиторов ЦОГ считалось, что более выраженный анальгетический или противовоспалительный эффект обязательно сопряжен и с большей частотой побочных эффектов. Однако в последние годы появились новые факты о ЦОГ-независимых механизмах эффективности и нетоксичности НПВП [25].

## ПРИМЕНЕНИЕ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Системные анальгетики часто дают слабовыраженный обезболивающий эффект при воспалительном процессе в горле, тем самым уступая по эффективности препаратам местного действия [26]. Несмотря на очевидную необходимость ограничения показаний к проведению тонзиллэктомии, данный способ лечения продолжает занимать одно из ведущих мест в тактике лечения больных хроническим тонзиллитом. Особенно высок показатель проведенных оперативных вмешательств в странах с рыночными основами финансирования медицины. Например, в Соединенных Штатах Америки ежегодно производится до 390 000 тонзиллэктомий [15, 27]. Одним из негативных последствий подобной тактики лечения является выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде.

Послеоперационное обезболивание представляет собой актуальную проблему современной клинической медицины. Анализ опубликованных материалов свидетельствует о большом значении НПВП в минимизации болевых ощущений после хирургических вмешательств на небных миндалинах, в частности, в педиатрической оториноларингологии. Так, на базе кафедры детской оториноларингологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования было проведено клиническое исследование, целью которого являлось изучение эффективности обезболивания после радиоволновой тонзиллотомии у детей. В исследование были включены

140 пациентов, возраст обследуемых детей варьировал от 6 до 18 лет (средний возраст – 9,49 года) [28].

Лекарственное средство ЛСК в форме раствора для полоскания рта является проверенным на практике и исследованным препаратом с подтвержденной эффективностью. Оно обеспечивает минимальное количество побочных действий и обладает быстрым, но в то же время качественным проникновением в ткани ротоглотки.

На основе проведенного одиночного слепого рандомизированного клинического исследования по проверке эффективности, представленного итальянской группой ученых, была выявлена достоверная эффективность и хорошая переносимость раствора

ЛСК для местного применения при острой воспалительной реакции в полости рта. Исследование было проведено с целью оценки анальгетического эффекта раствора ЛСК, используемого для полоскания горла, в сравнении с бензидамина гидрохлоридом (БГ). В рамках исследования в группу участников были включены 120 пациентов в возрасте от 18 до 40 лет, которые получали стоматологическое лечение. Среди них были как мужчины, так и женщины. С целью исследования все пациенты были разделены на две равные группы, каждая из которых состояла из 60 человек. Первая группа получала противовоспалительную терапию раствором ЛСК в дозе 160 мг на 100 мл. Вторая группа пациентов получала БГ по 15 мл дважды в сутки в течение 7 дней. Оценивались возможности обоих препаратов в облегчении боли и контроле воспалительных процессов. Исследование показало, что раствор ЛСК является эффективным средством местного применения для облегчения боли и контроля возбудителей воспаления. Каждая из двух схем лечения в целом переносилась пациентами хорошо и не вызывала побочных действий. Однако фактически при анкетировании пациентов обеих групп с применением визуальной аналоговой шкалы Скотта – Хаскиссона было выявлено, что фармакологическое действие раствора ЛСК оказалось значительно лучше, чем БГ. Уменьшение боли и облегчение состояния пациентов, использующих раствор ЛСК, были продемонстрированы в первой группе быстрее, а продолжительность анальгетического эффекта в сравнении с БГ была также более выраженной в первой группе пациентов [29].

Другая итальянская исследовательская группа провела одиночное слепое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности средства для полоскания горла с ЛСК в сравнении со средством для полоскания горла, содержащим БГ, при остром воспалительном процессе полости глотки. Цель исследования заключалась в сравнении эффективности и переносимости данных составов растворов для полоскания у пациентов с острым воспалением. Исследование проводилось

в двух параллельных группах пациентов, которым был назначен прием либо неразбавленного БГ (22,5 мг) в объеме 15 мл, либо разведенного водой ЛСК (160 мг) в объеме 10 мл. Оба препарата использовались для полоскания горла два раза в день до исчезновения боли или в течение 7 дней. После 3 дней лечения был проведен физикальный осмотр полости ротоглотки у пациентов, на котором оценивалась выраженность отека и гиперемии. Если симптомы не исчезали, то осмотр повторялся после ремиссии. Таким образом, данное исследование позволило оценить эффективность препаратов БГ и ЛСК в лечении боли в горле путем полоскания. Раствор для полоскания с ЛСК показал выраженное купирование боли в глотке, вызванной воспалением и (или) инфекцией, а также более продолжительное обезболивающее действие уже после первого применения. Кроме того, раствор с ЛСК значительно лучше переносился при местном применении, и его использование сопровождалось минимальными побочными эффектами. Пациенты при использовании данного раствора не отмечали дискомфорт или другие любые неприятные ощущения, связанные с использованием, в отличие от раствора БГ.

Таким образом, средство для полоскания горла, содержащее ЛСК, можно активно использовать для облегчения боли в глотке воспалительного и инфекционного происхождения, что является предпочтительным выбором для пациентов, нуждающихся в эффективном средстве для снятия боли и дискомфорта в глотке [30].

### ЦЕФАЛОСПОРИНЫ 3-ГО ПОКОЛЕНИЯ

Устойчивая тенденция, наблюдаемая в течение последних 10–15 лет, наравне с необоснованным назначением антибактериальных средств при воспалительном процессе ВДП и глотки – повсеместное снижение чувствительности основных возбудителей патологии лор-органов к антибактериальным средствам. Исследования, проведенные как в России, так и за рубежом, подтверждают, что неконтролируемое использование антибиотиков, самолечение пациентами, недостаточные дозировки, а также широкое применение препаратов с недостаточно изученной биоэквивалентностью и сомнительным качеством привели к существенным трудностям в медицине. Особенно пострадали важные препараты, такие как цефалоспорины, тетрациклины и синтетические пенициллины. В свою очередь, недавние исследования указывают на отчетливую тенденцию: очень скоро еще один класс жизненно важных антибактериальных средств – макролиды – будет находиться под угрозой [31].

Ситуацию с нарастающей резистентностью усугубило наличие макролидов во временных методических рекомендациях Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в связи с чем обострилась проблема выбора антибактериального средства в случае осложнения воспалительного процесса в глотке. Именно от правильного выбора антибактериального препарата уже при первом обращении пациента к врачу во многом зависит

исход заболевания. Следует обратить особое внимание на выбор адекватной эмпирической антимикробной терапии. Обеспечение полной элиминации патогена является неотъемлемым условием выздоровления при острых инфекциях и увеличения продолжительности ремиссии при обострении хронических состояний [32]. Для эффективной антибактериальной терапии инфекций ВДП и глотки необходимо учитывать высокую активность применяемого антибактериального препарата против основных возбудителей, а также создание терапевтических концентраций в очаге инфекции, таких как миндалины и слизистая оболочка глотки. Кроме того, принципиально важно на протяжении достаточного времени поддерживать концентрацию антибактериального препарата для подавления роста патогенной микрофлоры.

Однако выбор антибактериального средства и определение оптимального пути его введения все еще остаются сложными задачами для врачей. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено множество лекарственных форм: растворы для инъекций, капсулы, таблетки, суспензии и сиропы. Анализируя методы применения антибиотиков при различной степени тяжести заболевания, предпочтение следует отдавать пероральному способу введения, так как он более щадящий [33]. Если заболевание протекает в тяжелой форме, начинать стартовую терапию следует с парентерального (желательно внутривенного) способа введения, а затем по мере улучшения состояния переходить на пероральное применение, т. е. использовать ступенчатую терапию. При этом особое внимание уделяется комплаентности, которая во многом зависит от удобства принятия препарата. Для обеспечения высокой комплаентности оптимальными являются пероральные препараты, которые применяются независимо от приема пищи 1–2 раза в сутки. В том числе необходимо учитывать фармакоэкономические показатели, включая не только стоимость препарата, но и его клиническую и микробиологическую эффективность, влияние на качество жизни пациента [32]. Правильное назначение пероральных препаратов позволяет достичь фармакоэкономических преимуществ в размере 15–25% по сравнению с парентеральными лекарственными средствами [31].

Основными принципами выбора антибиотика при бактериальном тонзиллофарингите являются следующие параметры: эффективность, безопасность, спектр противомикробного действия, режим дозирования и кратность приема, соблюдение рекомендаций и, что немаловажно, стоимость курса терапии. Учитывая вышеизложенное, препарат цефиксим можно считать препаратом выбора при лечении острого или обострения хронического процесса в полости глотки. Это полусинтетический цефалоспориновый антибиотик 3-го поколения для приема внутрь с широким спектром действия, который действует бактерицидно. Механизм действия обусловлен угнетением синтеза клеточной мембраны возбудителя. Цефиксим устойчив к действию β-лактамаз, продуцируемых большинством грамположительных и грамотрицательных бактерий. При приеме внутрь биодоступность цефиксима составляет 40–50%, связывание с белками плазмы, главным образом

с альбуминами, – 65%. Около 50% дозы выводится с мочой в неизмененном виде в течение 24 ч, около 10% дозы – с желчью. Период полувыведения зависит от дозы и составляет 3–4 ч. Цефиксим – цефалоспориновое противомикробное средство, обладающее широким спектром антибактериальной активности. В *таблице* представлены результаты исследования эффективности цефалоспоринов против различных микроорганизмов [34].

Из группы грамположительных микроорганизмов цефиксим показывает наибольшую чувствительность к стрептококкам. Более 90% штаммов *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus agalactiae* оказались чувствительными к препарату с минимальной концентрацией ингибирования менее 0,5 мг/л. Это свидетельствует о высокой эффективности цефиксима против этих возбудителей. Антигеофильная активность препарата также сравнима с респираторными фторхинолонами, что подтверждает его высокую эффективность против возбудителей респираторных инфекций.

Среди энтеробактерий, таких как *Escherichia coli*, *Proteus spp.* и *Streptococcus pneumoniae*, цефиксим обладает наибольшей чувствительностью. Он также действует против штаммов, которые продуцируют β-лактамазы, что

делает его эффективным против резистентных форм этих микроорганизмов. Однако следует отметить, что цефиксим практически не активен в отношении *Staphylococcus aureus*, энтерококков, *Pseudomonas aeruginosa* и анаэробов. Эти микроорганизмы оказались устойчивыми к действию препарата.

Таким образом, можно сказать, что цефиксим – пероральное противомикробное средство с широким спектром антибактериальной активности. Он эффективен против стрептококков, энтеробактерий и является прекрасным выбором для лечения респираторных инфекций. Однако его применение не рекомендуется против таких возбудителей, как *S. aureus*, энтерококки, *P. aeruginosa* и анаэробы [35].

При лечении различных форм синуситов цефиксим показал хорошие результаты. В ходе открытого исследования было замечено, что у 84% из 73 взрослых пациентов с острым воспалительным процессом применение цефиксима в дозе 400 мг один раз в сутки в течение 10 дней привело к положительным клиническим результатам [36]. Американские авторы также получили высокие результаты – 90 и 86% успешных случаев соответственно [37].

● **Таблица.** Антимикробная активность пероральных цефалоспоринов

● **Table.** Antimicrobial activity of oral cephalosporins

| Микроорганизм                        | Цефалексин | Цефадроксил | Цефаклор | Цефуросим аксетил | Цефиксим | Цефтибутен | Цефподоксим проксетил |
|--------------------------------------|------------|-------------|----------|-------------------|----------|------------|-----------------------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> PS   | 2          | 4           | 0,1      | 0,25              | 1        | R          | ≤0,06                 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>      | 4          | 2           | 2        | <0,12             | 0,25     | 16         | 0,12                  |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>        | 2          | 0,25        | 0,5      | 0,12              | 0,25     | 2          | 0,12                  |
| <i>Staphylococcus aureus</i> BL+, OS | 4          | 4           | 8        | 2                 | R        | R          | 4                     |
| <i>Haemophilus influenzae</i> BL+    | 16         | R           | 32       | 2                 | 0,12     | 0,12       | 0,12                  |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> BL+     | 16         | 6           | 16       | 0,25              | 0,06     | 0,5        | 0,06                  |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>         | 8          | 4           | 2        | 1                 | 0,5      | 4          | 2                     |
| <i>Escherichia coli</i>              | >16        | >16         | >16      | 8                 | 0,25     | 0,25       | 1                     |
| <i>Proteus mirabilis</i>             | 16         | 16          | 4        | 4                 | 0,03     | 0,03       | 0,12                  |
| <i>Klebsiella spp.</i>               | R          | >16         | R        | 16                | 0,12     | 0,25       | 2                     |
| <i>Salmonella spp.</i>               | >16        | >16         | R        | 8                 | 0,25     | 0,25       | 1                     |
| <i>Shigella spp.</i>                 | >16        | >16         | 16       | 4                 | 0,5      | 0,25       | 0,25                  |
| <i>Proteus vulgaris</i>              | R          | R           | R        | R                 | 0,25     | 0,03       | 0,12                  |
| <i>Enterobacter cloacae</i>          | R          | R           | R        | R                 | R        | R          | R                     |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>        | R          | R           | R        | R                 | R        | R          | R                     |
| <i>Citrobacter freundii</i>          | R          | R           | R        | R                 | R        | R          | R                     |
| <i>Serratia spp.</i>                 | R          | R           | R        | R                 | R        | R          | 4                     |
| <i>Pseudomonas spp.</i>              | R          | R           | R        | R                 | R        | R          | R                     |
| <i>Acinetobacter spp.</i>            | R          | R           | R        | R                 | R        | R          | R                     |
| <i>Bacteroides spp.</i>              | R          | R           | R        | R                 | R        | R          | R                     |

Примечание. PS – пенициллинчувствительные штаммы; OS – оксациллинчувствительные штаммы; BL+ – продуцирующие β-лактамазы штаммы; R – устойчивость.

Как показали данные крупного многоцентрового исследования, проведенного в Германии, при лечении цефиксимом острых и хронических форм тонзиллита, вызванного стрептококками типа А, был зафиксирован высокий показатель клинической эффективности как у детей – 96,2%, так и у взрослых – 98,4% [38]. В настоящее время цефиксим можно рассматривать как альтернативу амоксициллину/клавуланату при лечении хронических рецидивирующих форм стрептококкового тонзиллита А, когда вероятность продукции β-лактамаз микробами-возбудителями, локализованными в глубоких слоях миндалин, очень высока.

Для взрослых и детей с массой тела более 50 кг суточная доза составляет 400 мг в один или два приема. Детям с массой тела от 25 до 50 кг препарат назначают в дозе 200 мг в сутки в один прием. Таблетку можно проглотить, запивая достаточным количеством воды, или развести в воде и выпить полученную суспензию сразу после приготовления. Препарат можно употреблять независимо от приема пищи. Продолжительность лечения зависит от характера заболевания и типа инфекции. После исчезновения симптомов инфекции и (или) лихорадки рекомендуется продолжать прием препарата не менее 48–72 ч. Курс лечения при инфекциях ВДП и глотки может составлять от 7 до 14 дней. При тонзиллофарингите, вызванном *S. pyogenes*, продолжительность лечения должна быть не менее 10 дней<sup>1</sup>.

На российском рынке в виде диспергируемых таблеток представлен Цефиксим ЭКСПРЕСС 400 мг №7 и №14. Наиболее существенными преимуществами антибактериальных препаратов в диспергируемой форме являются: максимальное всасывание в верхних отделах тонкой

кишки, что обеспечивает более высокую концентрацию в крови и сводит к минимуму воздействие на микрофлору кишечника; высокая биодоступность по сравнению с обычными таблетированными формами; сравнимая концентрация в крови при пероральном и парентеральном (внутримышечном) введении [39, 40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкий терапевтический потенциал, хорошая переносимость, а также простота применения позволяют рекомендовать ЛСК как средство для широкого применения у пациентов с острым инфекционным процессом в глотке, в т. ч. в педиатрической практике. Данный препарат является одним из эффективных средств для лечения заболеваний, протекающих с болью в горле, и поскольку отсутствует взаимодействие с другими лекарственными средствами, его можно использовать в составе комбинированной терапии с антисептиками. Также ЛСК может с успехом использоваться для купирования воспалительных процессов в глотке, в т. ч. и после двусторонней тонзиллэктомии.

Включение в схему терапии при бактериальном поражении ВДП и глотки цефалоспоринов 3-го поколения привнесло значительные изменения в терапию, став неотъемлемой частью лечения пациентов как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Это позволило разработать более экономичные схемы лечения, одновременно обеспечивая высокую антибактериальную активность, хорошую переносимость и удобство приема, что делает их основным выбором при лечении бактериального воспалительного процесса ВДП и глотки.

Поступила / Received 29.09.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 24.10.2023  
Принята в печать / Accepted 26.10.2023

<sup>1</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Цефиксим ЭКСПРЕСС. Номер регистрации ЛП-005838, дата регистрации 02.10.2019. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=a029a882-8f99-4489-9ab5-49a2a755b20f](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a029a882-8f99-4489-9ab5-49a2a755b20f).

## Список литературы / References

- Чистякова ВР. Ангина и хронический тонзиллит (аналитический обзор). *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(1):68–76. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/1/030042-46682012122>.
- Chistiakova VR. Sore throat and chronic tonsillitis (an analytical review). *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;77(1):68–76. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/1/030042-46682012122>.
- Синева ЕЛ, Панкова ВБ, Саранча ЕО. Распространенность и структура заболеваний лор-органов у детей промышленных регионов. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(2):48–52. <https://doi.org/10.17116/otorino201580248-52>.
- Sineva EL, Pankova VB, Sarancha EO. The prevalence and structure of ENT diseases in the children residing in the industrial regions. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(2):48–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580248-52>.
- Егорова КВ, Жамлиханов НХ, Маллин ДА. Физическое развитие детей с хронической воспалительной патологией глотки: обзор литературы. *Лечащий врач*. 2022;(10):11–15. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.10.002>.
- Egorova KV, Zhamlikhanov NK, Mallin DA. Physical development of children with chronic inflammatory pathology of the pharynx: a review of the literature. *Lechaschi Vrach*. 2022;(10):11–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.10.002>.
- Бойкова НЭ, Гаращенко ТИ. Симптоматическая терапия ОРВИ в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(17):103–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-103-108>.
- Boikova NE, Garashchenko TI. Symptomatic management OF ARVI in paediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(17):103–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-103-108>.
- Дроздова МВ, Преображенская ЮС, Рязанцев СВ, Павлова СС. Воспалительные заболевания глотки у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):51–57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-51-57>.
- Drozдова MV, Preobrazhenskaya YuS, Ryazantsev SV, Pavlova SS. 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>.
- Блоцкий АА. Воспалительные заболевания лор-органов. Ч. II. Воспалительные заболевания глотки. Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия; 2015. 232 с. Режим доступа: [https://www.amursma.ru/upload/iblock/123/Uchebnoe\\_posobie\\_Vospalitelnye\\_zabolevaniya\\_glotki.pdf](https://www.amursma.ru/upload/iblock/123/Uchebnoe_posobie_Vospalitelnye_zabolevaniya_glotki.pdf).
- Рязанцев СВ, Кривопапов АА, Еремин СА. Особенности неспецифической профилактики и лечения пациентов с обострением хронического тонзиллита. *РМЖ*. 2017;(23):1688–1694. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti\\_nespecificheskoy\\_profilaktiki\\_i\\_lecheniya\\_pacientov\\_s\\_obostreniem\\_hronicheskogo\\_tonzillita](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_nespecificheskoy_profilaktiki_i_lecheniya_pacientov_s_obostreniem_hronicheskogo_tonzillita).
- Ryazantsev SV, Krivopalov AA, Eremin SA. Features of nonspecific prevention and treatment of patients with exacerbation of chronic tonsillitis. *RMJ*. 2017;(23):1688–1694. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti\\_nespecificheskoy\\_profilaktiki\\_i\\_lecheniya\\_pacientov\\_s\\_obostreniem\\_hronicheskogo\\_tonzillita](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Osobennosti_nespecificheskoy_profilaktiki_i_lecheniya_pacientov_s_obostreniem_hronicheskogo_tonzillita).
- Гофман ВР, Черныш АВ, Дворянчиков ВВ. *Хронический тонзиллит*. М.: Техносфера; 2015. 144 с.
- Нарбаев ЗК, Сайдакбаров АЖ. Этиология и патогенез хронического тонзиллита. *Экономика и социум*. 2022;(2):784–787. Режим доступа: [https://www.iupr.ru/\\_files/ugd/b06fdc\\_9de55198d3024944958b940bcae1c3a5.pdf](https://www.iupr.ru/_files/ugd/b06fdc_9de55198d3024944958b940bcae1c3a5.pdf).
- Narbaev ZK, Saidakbarov AZh. Etiology and pathogenesis of chronic tonsillitis. *Economics and Society*. 2022;(2):784–787. (In Russ.) Available at:



32. Яковлев СВ. Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(3-4):47–57. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/129>.  
Yakovlev SV. A new concept for the rational use of antibiotics in outpatient practice. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(3-4):47–57. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/129>.
33. Каманин ЕИ, Стецюк ОУ. *Инфекции верхних дыхательных путей и лор-органов: практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Смоленск: МАКМАХ; 2007. 258 с.
34. Andes DR, Craig WA. Cephalosporins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8<sup>th</sup> ed. Elsevier; 2015. Vol. 1, pp. 278–292.e4. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00021-7>.
35. Белов БС. Цефиксим в терапии бактериальных инфекций: вопросы эффективности и безопасности. *РМЖ*. 2013;(3):147–153. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya\\_farmakologiya/Cefixsim\\_v\\_terapii\\_bakterialnykh\\_infekciy\\_voprosy\\_effektivnosti\\_i\\_bezopasnosti/](https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Cefixsim_v_terapii_bakterialnykh_infekciy_voprosy_effektivnosti_i_bezopasnosti/).  
Belov BS. Cefixime in the treatment of bacterial infections: issues of effectiveness and safety. *RMJ*. 2013;(3):147–153. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya\\_farmakologiya/Cefixsim\\_v\\_terapii\\_bakterialnykh\\_infekciy\\_voprosy\\_effektivnosti\\_i\\_bezopasnosti/](https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Cefixsim_v_terapii_bakterialnykh_infekciy_voprosy_effektivnosti_i_bezopasnosti/).
36. Gehanno P, Boucot I, Berche P, Uhlich J. Clinical efficacy and tolerability of cefixime in the treatment of acute sinusitis. *Drugs*. 1991;42(Suppl. 4): 19–24. <https://doi.org/10.2165/00003495-199100424-00007>.
37. Matthews BL, Kohut RI, Edelstein DR, Rybak LP, Rapp M, McCaffrey TV et al. Evaluation of cefixime in the treatment of bacterial maxillary sinusitis. *South Med J*. 1993;86(3):329–333. <https://doi.org/10.1097/00007611-199303000-00016>.
38. Середя ЕВ, Катосова ЛК, Волков ИК. Эффективность цефалоспоринов III поколения цефиксима (Супракс) при заболеваниях органов дыхания у детей. *Лечащий врач*. 2004;(1):30–34. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2004/01/4530974>.
39. Sereda EV, Katosova LK, Volkov IK. The effectiveness of the third generation cephalosporin cefixime (Suprax) for respiratory diseases in children. *Lechaschi Vrach*. 2004;(1):30–34. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2004/01/4530974>.
40. Hausen T, Weidlich G, Schmitt J. Safety and efficacy of cefixime in treatment of respiratory tract infections in Germany. *Infection*. 1995;23(Suppl. 2): S65–S69. <https://doi.org/10.1007/BF01742986>.
41. Орлова НВ. Антибиотикорезистентность и современная стратегия антибактериальной терапии. *Медицинский совет*. 2022;16(8):89–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-89-97>.
42. Orlova NV. Antibiotic resistance and modern strategy of antibacterial therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(8):89–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-89-97>.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Рязанцев  
 Написание текста – С.С. Высоцкая, Ю.С. Алексанян  
 Сбор и обработка материала – С.С. Высоцкая, Ю.С. Алексанян  
 Перевод на английский язык – С.С. Высоцкая  
 Редактирование – С.С. Высоцкая, И.В. Фанта  
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Рязанцев

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey V. Ryazantsev  
 Text development – Svetlana S. Vysockaya, Yuri S. Aleksanian  
 Collection and processing of material – Svetlana S. Vysockaya, Yuri S. Aleksanian  
 Translation into English – Svetlana S. Vysockaya  
 Editing – Ivan V. Fanta  
 Approval of the final version of the article – Sergey V. Ryazantsev

#### Информация об авторах:

**Рязанцев Сергей Валентинович**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; [professor.ryazantsev@mail.ru](mailto:professor.ryazantsev@mail.ru)  
**Высоцкая Светлана Сергеевна**, врач-оториноларинголог, заместитель заведующего отделом, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; [s.pavlova@niilor.ru](mailto:s.pavlova@niilor.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; [i.fanta@niilor.ru](mailto:i.fanta@niilor.ru)  
**Алексанян Юрий Сейранович**, врач-оториноларинголог, 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](mailto:y_aleksanyan@mail.ru)

#### Information about authors:

**Sergei V. Ryazantsev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; [professor.ryazantsev@mail.ru](mailto:professor.ryazantsev@mail.ru)  
**Svetlana S. Vysockaya**, Otorhinolaryngologist, Deputy Head of the Department, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; [s.pavlova@niilor.ru](mailto:s.pavlova@niilor.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; [i.fanta@niilor.ru](mailto:i.fanta@niilor.ru)  
**Yuri S. Aleksanian**, Otorhinolaryngologist, Junior Researcher at the Research Department for 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](mailto:y_aleksanyan@mail.ru)

# Эффективность тройной таргетной терапии в отношении хронического риносинусита у детей с муковисцидозом (серия наблюдений)

Д.П. Поляков<sup>1,2,✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>, polyakovdp@yandex.ru

Е.И. Кондратьева<sup>3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>, elenafpk@mail.ru

А.Ю. Воронкова<sup>3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>, voronkova111@yandex.ru

П.И. Рамазанова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9113-1908>, patyuuusha@mail.ru

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

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

<sup>3</sup> Медико-генетический научный центр; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

<sup>4</sup> Научно-исследовательский клинический институт детства, Центр муковисцидоза; 115093, Россия, Москва, Большая Серпуховская ул., д. 62

## Резюме

**Введение.** Хронический риносинусит (ХРС) на фоне муковисцидоза (МВ) относится к наиболее тяжело курабельным воспалительным заболеваниям околоносовых пазух (ОНП). Лечение МВ в целом и ассоциированного с ним ХРС стремительно развивалось: изобретены специальные системы доставки лекарственных средств, применяются препараты, специально разработанные для лечения больных с МВ (дорназа альфа), а радикальность хирургического лечения возрастает. В последние годы внедрена инновационная таргетная терапия МВ, основной целью которой является улучшение течения бронхолегочного инфекционно-воспалительного процесса, нутритивного статуса и функции поджелудочной железы, однако эффективность ее в отношении состояния ОНП остается малоизученной.

**Цель.** Оценить эффективность терапии препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор в отношении синоназальных проявлений МВ у детей и определить возможные параллели динамики ХРС с другими характеристиками течения МВ.

**Материалы и методы.** В первую серию наблюдений включено 15 детей с МВ, получающих тройную таргетную терапию. С помощью шкалы Lund-Mackay (LMS) оценивались компьютерные томограммы (КТ) до старта терапии и через 7,6 ± 3,0 мес. после ее начала. Кроме того, учитывали динамику уровня хлоридов пота и показатели ФВД. Контрольную группу составили 11 пациентов с сопоставимыми исходными рентгенологическими данными, не получающие подобной терапии.

**Результаты и обсуждение.** У пациентов основной группы констатировано достоверное улучшение состояния ОНП в виде снижения показателя LMS с 15,6 ± 4,5 до 2,1 ± 3,0 балла ( $p = 0,001$ ) с неравномерной динамикой в отношении разных групп ОНП. Отмечен определенный параллелизм динамики КТ-картины и уровня хлоридов пота, показателей ФВД. В контрольной группе отмечено недостоверное ухудшение течения ХРС (с 12,3 ± 6,3 до 14,6 ± 4,9 балла по LMS;  $p = 0,108$ ).

**Выводы.** Исследование продемонстрировало высокую эффективность тройной таргетной терапии МВ препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор в отношении тяжелого ХРС с быстрым наступлением эффекта в виде восстановления пневматизации ОНП по данным КТ.

**Ключевые слова:** кистозный фиброз, околоносовые пазухи, ивакафтор, элексакафтор, тезакафтор, компьютерная томография, шкала Lund-Mackay, дети

**Для цитирования:** Поляков ДП, Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Рамазанова ПИ. Эффективность тройной таргетной терапии в отношении хронического риносинусита у детей с муковисцидозом (серия наблюдений). *Медицинский совет.* 2023;17(19):78–87. <https://doi.org/10.21518/ms2023-399>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Efficacy of triple targeted therapy against chronic rhinosinusitis in children with cystic fibrosis (case series)

Dmitry P. Polyakov<sup>1,2,✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>, polyakovdp@yandex.ru

Elena I. Kondratyeva<sup>3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>, elenafpk@mail.ru

Anna Y. Voronkova<sup>3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>, voronkova111@yandex.ru

Patima I. Ramazanova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9113-1908>, patyuuusha@mail.ru

<sup>1</sup> The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

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

<sup>3</sup> Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

<sup>4</sup> Research Institute of Childhood, Cystic Fibrosis Centre; 62, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 115093, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Chronic rhinosinusitis (CRS) with underlying cystic fibrosis (CF) is one of the most challenging inflammatory diseases of the paranasal sinuses (PNS). The treatment of CF in general and CF-associated CRS in particular keeps developing exponentially: special drug delivery systems have been invented, drugs purpose-developed for the treatment of patients with CF (dornase alfa) are used, and radicality of surgical intervention is increasing. In recent years, CF innovative targeted therapy has been introduced. It aims to improve the course of the bronchopulmonary infectious and inflammatory process, nutritional status and pancreatic function, but its efficacy in relation to the PNS condition is still insufficiently studied.

**Aim.** To evaluate the efficacy of ivacaftor/elixacaftor/tezacaftor therapy for CF sinonasal manifestations in children and to determine possible parallels of the CRS course vs other characteristics of the CF course.

**Materials and methods.** A total of 15 children with CF receiving triple targeted therapy were included in the first series of observations. Computed tomography (CT) scans were assessed using the Lund-Mackay scores (LMS) before and 7.6 ± 3.0 months after starting the therapy. In addition, the changes in sweat chloride levels and pulmonary function test results were taken into account. The control group included 11 patients with comparable initial radiographic data who did not receive such therapy.

**Results and discussion.** The treatment group showed a significant improvement in the PNS condition in the form of a decrease in the LMS scores from 15.6 ± 4.5 to 2.1 ± 3.0 ( $p = 0.001$ ) with inhomogeneous changes vs different PNS groups. A certain parallelism between changes in the CT view and the level of sweat chlorides and pulmonary function test results was reported. In the control group, a nonsignificant deterioration in the course of CRS was observed (from 12.3 ± 6.3 to 14.6 ± 4.9 scores according to LMS;  $p = 0.108$ ).

**Conclusions.** The study demonstrated high efficacy of CF triple targeted therapy with ivacaftor/elixacaftor/tezacaftor in relation to the severe CRS with a rapid onset of effect in the form of PNS pneumatization restoration according to CT findings.

**Keywords:** cystic fibrosis, paranasal sinuses, ivacaftor, elixacaftor, tezacaftor, computed tomography, Lund-Mackay scale, children

**For citation:** Polyakov DP, Kondratyeva EI, Voronkova AY, Ramazanov PI. Efficacy of triple targeted therapy against chronic rhinosinusitis in children with cystic fibrosis (case series). *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(19):78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-399>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Хронический риносинусит (ХРС), развившийся на фоне муковисцидоза (МВ), представляет собой отдельный фенотип и относится к наиболее тяжело курабельным воспалительным заболеваниям околоносовых пазух (ОНП), или так называемым «рефрактерным», «трудным» (“difficult-to-treat”) риносинуситам [1, 2].

Поражение слизистой оболочки ОНП при МВ имеет единый патогенез со всем спектром полиорганной патологии и обусловлен мутацией в гене *CFTR*, приводящей к нарушению работы ионного хлорного канала на апикальной мембране большинства эпителиоцитов. Результатом нарушения трансмембранного транспорта ионов хлора становится значимое (до 60 раз) сгущение секрета слизистых оболочек всего респираторного тракта, поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, половой системы и т. д. Развивающаяся вследствие этого вторичная цилиарная дискинезия приводит к стагнации секрета, тяжелому хроническому инфекционно-воспалительному процессу [3].

Патология верхних отделов дыхательной системы долгое время недооценивалась, т. к. фатальным по праву считается поражение бронхолегочного сегмента (именно прогрессирующая дыхательная недостаточность становится непосредственной причиной смерти большинства больных), однако исследования последних лет продемонстрировали бесспорную роль ОНП как резервуара и источника патогенной микрофлоры, характеристики которой напрямую определяют прогноз заболевания [4, 5].

Лечение МВ в целом и ассоциированного с ним ХРС прошло много этапов и стремительно развивалось.

В отношении патологии ОНП были изобретены специальные системы доставки лекарственных веществ (ингаляторы с пульсирующей подачей лекарственного средства), применяются препараты, специально разработанные для лечения больных с МВ (дорназа альфа), а хирургическое лечение прошло путь от простой полипотомии до радикальных эндоскопических вмешательств в объеме модифицированной медиальной максиллэктомии [6–8]. Тем не менее революционным шагом стало внедрение таргетной терапии (CFTR-модуляторов) – использование малых молекул, способных увеличивать количество белка CFTR на поверхности эпителиальной клетки и/или усиливать его функцию как хлорного канала. CFTR-модуляторы подразделяются на несколько видов, каждый из которых активен в отношении определенных классов мутаций. Различают потенциаторы, корректоры, амплификаторы (усилители), стабилизаторы. В клинической практике на сегодняшний день возможно использование только корректоров и потенциаторов, другие виды CFTR-модуляторов пока находятся на разных стадиях разработки [2, 9]. Следует избегать подмены понятий в отношении таргетной терапии ХРС. При иных фенотипах риносинусита (в особенности полипозного), не связанных с МВ, под таргетной понимается применение так называемой биологической терапии – моноклональными антителами к рецепторам определенных интерлейкинов, играющих ключевую роль в патогенезе назального полипоза [10].

Говоря именно о таргетной терапии МВ, первым одобренным к применению в 2012 г. препаратом является потенциатор ивакафтор, изначально разработанный для пациентов с мутацией *G551D*, а в настоящее время доказанно эффективным в отношении 97 патогенных

вариантов. Однако клиническая эффективность у пациентов с самой частой мутацией в РФ и мире – *F508del* – к сожалению, отсутствует [11]. Вторым CFTR-модулятором и первым препаратом для пациентов, гомозиготных по мутации *F508del* гена *CFTR*, стала комбинация ивакафтора и лумакафтора, которая в свою очередь позволяет корректировать дефект процессинга, вызванный данной мутацией, и положительно влияет на миграцию зрелого белка к поверхности клетки [12].

Наконец, CFTR-модулятором второго поколения, одобренным в ряде стран в 2019 г., является тройная комбинация молекул – ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор. Добавление новых молекул-корректоров элексакафтора и тезакафтора значительно повысило эффективность терапии и позволило улучшить профиль безопасности [13]. В России дети с МВ обеспечиваются комбинированными дорогостоящими препаратами за счет благотворительного фонда «Круг Добра» (председатель правления фонда – протоиерей Александр Ткаченко, председатель попечительского совета – главный внештатный оториноларинголог МЗ РФ и ФМБА РФ, директор ФГБУ НМИЦО ФМБА России, член-корр. РАН Н.А. Дайхес).

Большое число исследований в мире продемонстрировало высокую эффективность тройной таргетной терапии в отношении наиболее важных проявлений МВ: функции легких, частоты респираторных обострений, нутритивного статуса и функции поджелудочной железы. При этом вплоть до настоящего времени лишь единичные работы, выполненные на небольших и неоднородных выборках, посвящены оценке эффективности подобного лечения в отношении состояния синоназальной области, рассматривая это действие как условно «нецелевое» [14, 15].

Одно из первых исследований, посвященных ринологическим эффектам монотерапии ивакафтором среди пациентов-носителей хотя бы одной мутации *G551D*, было опубликовано группой авторов из США в 2019 г. Среди 153 пациентов старше 6 лет 129 смогли завершить исследование, заполнив стандартизированный опросник SNOT-20 (необходимо отметить, что он валидирован только для взрослых [16]), который явился единственным инструментом оценки в этой работе. Авторы данного наблюдательного исследования пришли к выводу о положительном влиянии таргетной терапии на качество жизни, связанное с синоназальными жалобами, качестве сна и психологическом состоянии пациентов. При этом методы объективизации состояния ОНП (компьютерная или магнитно-резонансная томография, эндоскопия) не использовались [17]. В дальнейшем специально для оториноларингологов был опубликован обзор, включивший 5 исследований активности ивакафтора в отношении ХРС на фоне МВ, который объединил приведенную выше работу с тремя описаниями единичных клинических случаев и одной серией наблюдений ( $n = 12$ ), в которых были уже продемонстрированы результаты компьютерной томографии (КТ) ОНП в динамике [9].

В 2022 г. в одном из изданий, посвященных лучевой диагностике, появляется описание динамики КТ-картины 148 взрослых пациентов, получавших таргетную терапию

МВ (без уточнения препаратов). Продemonстрирована высокая степень корреляции качества жизни, оцененной с помощью опросника SNOT-22, и рентгенологической характеристики ОНП [18].

Изучению эффективности тройной (ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор) таргетной терапии в отношении ХРС к сегодняшнему дню посвящено всего 2 работы. Первая, включившая 34 пациента (подростки старше 12 лет и взрослые) и основанная на оценке КТ и эндоскопической картины, продемонстрировала быстрое улучшение и стойкость эффекта (как минимум в течение 180 дней) [13]. Во второе исследование, выполненное в Германии, были включены только взрослые пациенты (основная группа составила 19 пациентов, контрольная – 24 пациента с МВ), а методом динамического наблюдения стала магнитно-резонансная томография, не являющаяся золотым стандартом оценки состояния ОНП за исключением опухолевой патологии данной анатомической области [19].

Первое клиническое наблюдение влияния тройной таргетной терапии на течение ХРС у ребенка с МВ в России было опубликовано нашим коллективом летом 2023 г. [20].

Наконец, в сентябре 2023 г. в *Cystic Fibrosis Journal* был опубликован первый систематический обзор публикаций, посвященный влиянию таргетной терапии на течение ХРС, который также не выявил ни одной работы об эффектах тройной терапии на состояние ОНП исключительно у детей [21].

Таким образом, очевиден дефицит исследований, отражающих эффекты подобной инновационной терапии МВ в отношении его «внелегочных» респираторных проявлений, в связи с чем нами было принято решение описать первую серию наблюдений в когорте российских пациентов.

**Целью** исследования стала оценка эффективности терапии препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор в отношении синоназальных проявлений МВ у детей и поиск возможных параллелей динамики ХРС с другими характеристиками течения МВ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В серию наблюдений были включены 15 пациентов с подтвержденным, согласно действующим Клиническим рекомендациям «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» 2021 г., диагнозом и получающих терапию препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор, в возрасте от 6 до 15 лет (средний возраст  $11 \pm 3,2$  года) на момент старта терапии. Отбор кандидатов на назначение тройной таргетной терапии производился в соответствии с инструкцией по применению (дети с подтвержденным диагнозом МВ в возрасте с 6 до 18 лет с наличием в генотипе хотя бы одной мутации *F508 del* или одного патогенного варианта из 177 вариантов, включенных в инструкцию к препарату). Контрольную группу составили 11 детей в возрасте от 4 до 14 лет (средний возраст  $7,3 \pm 3,6$  года) с аналогично установленным и подтвержденным

диагнозом, которые не получали терапию ни одним из CFTR-модуляторов. Условиями включения в ретроспективное исследование были наличие результатов мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) до старта терапии и в динамике после ее начала, а для контрольной группы – выполнение парных МСКТ; отсутствие в анамнезе оперативных вмешательств на ОНП. Также для основной группы оценивалась динамика уровня хлоридов потовой жидкости как основного маркера функционирования хлорного канала, нарушение работы которого лежит в основе патогенеза МВ. Также для оценки эффективности терапии в основной группе оценивалась динамика проводимости потовой жидкости как основного маркера функционирования хлорного канала, нарушение работы которого лежит в основе патогенеза МВ. Анализировались результаты потовой пробы при помощи системы сбора и анализа проводимости потовой жидкости Nanoduct (ELITechGroup Inc.) (положительная проба – показатель более 80 ммоль/л, пограничная – 50–80 ммоль/л, отрицательная – менее 50 ммоль/л) на старте тройной таргетной терапии и через 6–12 мес. после старта. Кроме того, в основной группе была отслежена и динамика показателей функции внешнего дыхания (ФВД) в относительных значениях (% от должного) – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, %) и объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1%). Показатели анализировались на старте таргетной терапии и через 6–12 мес. после старта. Результаты МСКТ оценивались по общепринятой методике с подсчетом баллов по системе Lund-Mackay (Lund-Mackay score, LMS), где каждой из пазух / анатомических элементов справа и слева (лобная, верхнечелюстная, клиновидная пазухи, передние и задние клетки решетчатого лабиринта, остиомеатальный комплекс) присваиваются 0 (пневматизация полностью сохранена), 1 (пневматизация нарушена частично) или 2 (пневматизация полностью отсутствует) балла. Для остиомеатального комплекса возможна оценка лишь в 0 или в 2 балла (проходим или заблокирован). Помимо этого рассчитывалась сумма баллов по модифицированной шкале Lund-Mackay (modified Lund-Mackay score, mLMS), разработанной именно для педиатрической практики. Она предполагает деление суммы баллов на число развитых анатомических элементов в случае возрастного отсутствия развития лобных или клиновидных пазух или их гипоплазии, что особенно характерно для пациентов с МВ. Это делает данный показатель сравнимым у пациентов с разной степенью развития ОНП [22].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Для сравнения связанных совокупностей (анализ «до-после») использовался критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Корреляционная связь оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для сопоставления 2 разных количественных переменных у одних и тех же пациентов применена парная линейная регрессия.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Одной из принципиальных сравнительных характеристик групп, позволяющих объективно оценить динамику изменений в ОНП на тройной таргетной терапии и без нее, представляется сопоставимость по времени, прошедшему между инициальной МСКТ ОНП (КТ0) и повторной контрольной (КТ1). В основной и контрольной группах оно составило  $1,9 \pm 1,5$  и  $1,9 \pm 1,3$  года соответственно ( $p = 0,760$ , т. е. группы по данному параметру сопоставимы). Исходные данные МСКТ ОНП в обеих группах также сопоставимы (оценка LMS в основной группе составила  $15,6 \pm 4,5$  балла, в контрольной –  $12,3 \pm 6,3$  балла;  $p = 0,134$ ). Учитывая известные генотип-фенотипические корреляции в течении МВ, необходимо отметить, что в основной и контрольной группах доля пациентов, имеющих минимум один патогенный вариант *F508del* в генотипе, составила 86,7 и 72,7%, что позволяет в некоторой мере говорить о сопоставимости групп по тяжести и прогнозу течения заболевания. При этом в основной группе пациенты с генотипом с мутацией *F508del* преобладали.

Средний срок между стартом таргетной терапии у пациентов основной группы и выполнением контрольной МСКТ ОНП (КТ1) составил  $7,6 \pm 3,0$  мес. В группе пациентов, получающих ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор, достоверная положительная динамика получена как по сумме баллов LMS ( $p = 0,001$ ) и mLMS ( $p = 0,001$ ), так и в отношении всех групп анатомических элементов. Кроме того, параллельный анализ динамики уровня проводимости пота и показателей ФВД также выявил статистически достоверную динамику всех оцениваемых параметров. Интегральные данные, отражающие регресс степени поражения ОНП и динамику указанных выше параметров, представлены в *табл. 1*. Необходимо отметить, что положительная динамика показателей LMS, mLMS, ФВД и потового теста была зарегистрирована у всех пациентов.

Интересным наблюдением, сделанным при многогранной статистической обработке данных в рамках данного исследования на небольшой выборке пациентов, стала прямая достоверная двусторонняя корреляция ( $r = 0,562$ ;  $p = 0,029$ ) между уровнем проводимости пота и суммой баллов по Lund-Mackay у пациентов основной группы до старта таргетной терапии, т. е. до наступления модулирующего эффекта терапии (*рис. 1*). При этом подобная корреляция не прослеживалась в конечной точке исследования – на фоне терапии ( $r = 0,120$ ;  $p = 0,670$ ).

Тем не менее был отмечен явный параллелизм между снижением показателя потового теста ( $с\ 115,0 \pm 8,1$  до  $60,0 \pm 20,3$ ;  $p = 0,001$ ) и числа баллов по Lund-Mackay ( $с\ 15,6 \pm 4,5$  до  $2,1 \pm 3,0$ ;  $p = 0,001$ ) с более «резко нисходящей» динамикой КТ-картины ОНП (*рис. 2*).

Наши наблюдения позволили выдвинуть гипотезу, что нормализация состояния разных групп ОНП происходит неодинаково, для чего была прослежена оценка по LMS для всех анатомических образований отдельно (*рис. 3*).

● **Таблица 1.** Динамика рентгенологической картины околоносовых пазух, функции внешнего дыхания и проводимости пота у детей с муковисцидозом, получающих таргетную терапию препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор

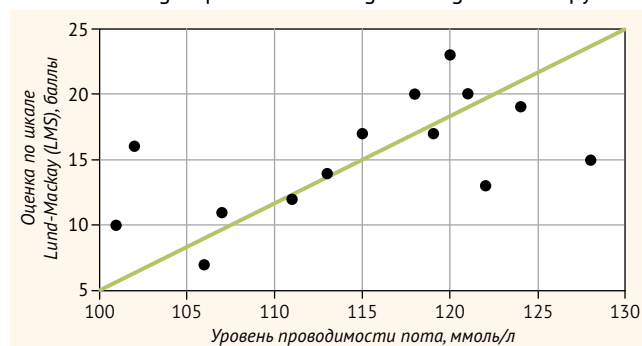
● **Table 1.** Changes in the paranasal sinuses X-ray view, pulmonary function test results and sweat conductivity in children with cystic fibrosis receiving targeted therapy with ivacaftor / elexacaftor / tezacaftor

| Анатомический элемент / показатель           | Точка исследования | Результат (М ± SD) | р     | Доля пациентов, у которой получено улучшение, % |
|----------------------------------------------|--------------------|--------------------|-------|-------------------------------------------------|
| Лобные пазухи, баллы                         | 0                  | 2,1 ± 1,8          | 0,005 | 66,7                                            |
|                                              | 1                  | 0,5 ± 1,1          |       |                                                 |
| Передние клетки решетчатого лабиринта, баллы | 0                  | 2,2 ± 1,1          | 0,001 | 86,7                                            |
|                                              | 1                  | 0,5 ± 1,1          |       |                                                 |
| Задние клетки решетчатого лабиринта, баллы   | 0                  | 1,5 ± 1,1          | 0,004 | 66,7                                            |
|                                              | 1                  | 0,4 ± 0,7          |       |                                                 |
| Верхнечелюстные пазухи, баллы                | 0                  | 3,6 ± 0,7          | 0,001 | 100,0                                           |
|                                              | 1                  | 0,4 ± 0,6          |       |                                                 |
| Клиновидные пазухи, баллы                    | 0                  | 2,1 ± 1,5          | 0,001 | 86,7                                            |
|                                              | 1                  | 0,3 ± 0,6          |       |                                                 |
| Остиомеатальный комплекс, баллы              | 0                  | 4,0 ± 0,0          | 0,000 | 100,0                                           |
|                                              | 1                  | 0,0 ± 0,0          |       |                                                 |
| Оценка по LMS, баллы                         | 0                  | 15,6 ± 4,5         | 0,001 | 100,0                                           |
|                                              | 1                  | 2,1 ± 3,0          |       |                                                 |
| Оценка по mLMS, баллы                        | 0                  | 1,3 ± 0,4          | 0,001 | 100,0                                           |
|                                              | 1                  | 0,2 ± 0,2          |       |                                                 |
| ФЖЕЛ, %                                      | 0                  | 96,5 ± 15,8        | 0,033 | 85,7                                            |
|                                              | 1                  | 104 ± 11,9         |       |                                                 |
| ОФВ1, %                                      | 0                  | 95,1 ± 20,4        | 0,046 | 78,6                                            |
|                                              | 1                  | 104,9 ± 17,5       |       |                                                 |
| Потовый тест, ммоль/л                        | 0                  | 115,0 ± 8,1        | 0,001 | 100,0                                           |
|                                              | 1                  | 60,0 ± 20,3        |       |                                                 |

Примечание. Точки исследования: 0 – до старта таргетной терапии, 1 – на фоне таргетной терапии; М – среднее; SD – среднеквадратичное отклонение.

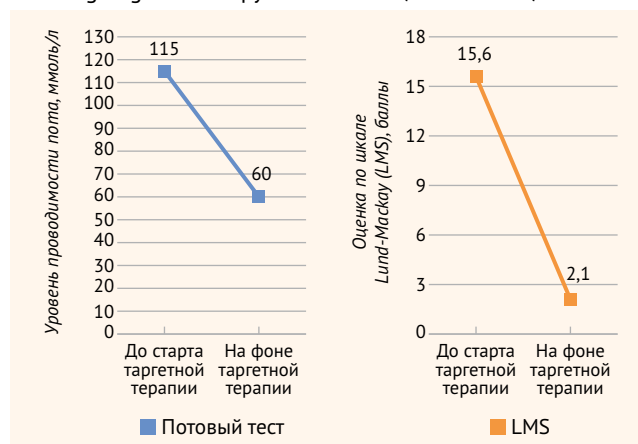
● **Рисунок 1.** Корреляция уровня проводимости пота с оценкой компьютерных томограмм околоносовых пазух у пациентов основной группы до старта таргетной терапии

● **Figure 1.** Correlation between the sweat conductivity levels and paranasal sinuses CT findings assessment in patients of the treatment group before starting the targeted therapy



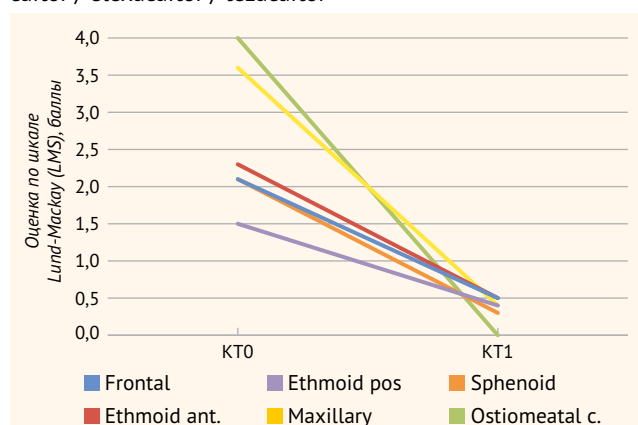
● **Рисунок 2.** Сравнительная динамика нормализации пневматизации околоносовых пазух по данным компьютерной томографии и показателя потового теста у пациентов основной группы на фоне таргетной терапии препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор

● **Figure 2.** Comparative analysis of changes in normalization of paranasal sinuses pneumatization according to CT findings and the sweat test results in patients of the treatment group receiving targeted therapy with ivacaftor / elexacaftor / tezacaftor



● **Рисунок 3.** Динамика изменения состояния околоносовых пазух / анатомических элементов по данным компьютерной томографии у пациентов основной группы на фоне таргетной терапии препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор

● **Figure 3.** Trends of changes in the paranasal sinuses / anatomical elements condition according to CT findings in patients of the treatment group receiving targeted therapy with ivacaftor / elexacaftor / tezacaftor



Примечание. КТО – КТ до старта терапии, КТ1 – КТ на фоне терапии; Frontal – лобные пазухи, Ethmoid ant. – передние клетки решетчатого лабиринта, Ethmoid pos. – задние клетки решетчатого лабиринта, Maxillary – верхнечелюстные пазухи, Sphenoid – клиновидные пазухи, Ostiomeatal c. – остиомеатальный комплекс.

Наиболее выраженная положительная динамика была отмечена в отношении проходимости остиомеатального комплекса и восстановления пневматизации верхнечелюстных пазух. Наименее выраженная – в задних клетках решетчатого лабиринта и клиновидных пазухах.

Динамика КТ-картины ОНП на фоне применения таргетной терапии продемонстрирована на примере двух пациентов (рис. 4, 5).

Несмотря на очевидность терапевтического эффекта тройной таргетной терапии в отношении состояния ОНП,

● **Рисунок 4.** Мультиспиральная КТ околоносовых пазух пациентки с муковисцидозом 14 лет (генотип delF508/3667insTCAA) до (А–С, 17 баллов по LMS) и через 9 месяцев после старта (D–F, 4 балла по LMS) тройной таргетной терапии

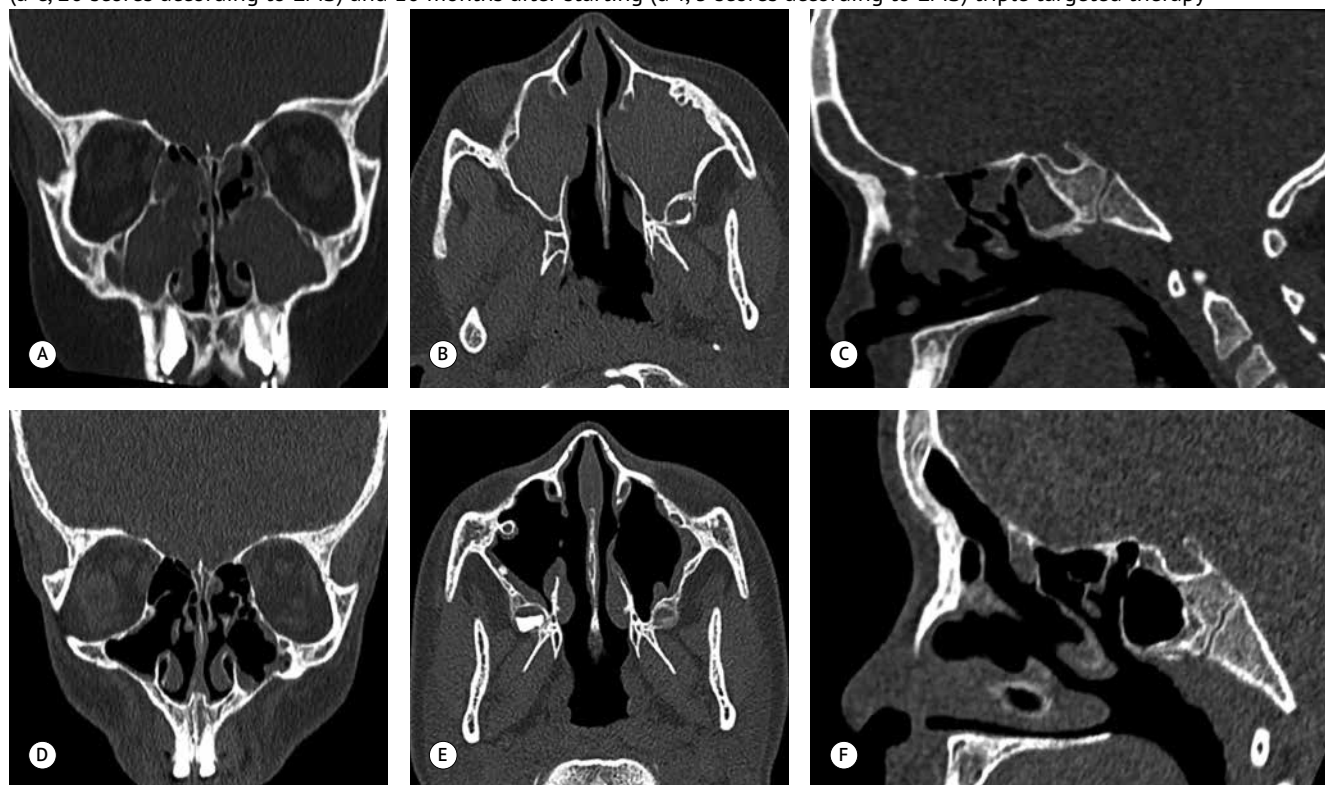
● **Figure 4.** Paranasal sinuses multislice CT scan of a 14-year-old patient with CF (genotype delF508/3667insTCAA) before (a-c, 17 points according to LMS) and 9 months after starting (d-f, 4 scores according to LMS) triple targeted therapy



Примечание. Проекции: А, D – коронарная; В, Е – аксиальная; С, F – сагиттальная.

● **Рисунок 5.** Мультиспиральная КТ околоносовых пазух пациента с муковисцидозом 11 лет (генотип delF508/CFTRdele 2,3) до (А–С, 20 баллов по LMS) и через 10 месяцев после старта (D–F, 3 балла по LMS) тройной таргетной терапии

● **Figure 5.** Paranasal sinuses multislice CT scan of an 11-year-old patient with CF (genotype delF508/CFTRdele 2.3) before (a-c, 20 scores according to LMS) and 10 months after starting (d-f, 3 scores according to LMS) triple targeted therapy



Примечание. Проекции: А, D – коронарная; В, Е – аксиальная; С, F – сагиттальная.

объективизировать его позволило наличие контрольной группы, отражающей условно «естественное» течение ХРС без модулирующего эффекта инновационного препарата. В группе сравнения, как по сумме баллов LMS и mLMS, так и в отношении почти всех анатомических элементов (за исключением передних клеток решетчатого лабиринта) отмечается отрицательная динамика в виде нарастания степени поражения ОНП, однако не достигающего статистически значимой разницы (табл. 2).

Наиболее наглядно динамика КТ-картины всех пациентов обеих групп продемонстрирована на диаграммах (рис. 6, 7). Прослеживается резко нисходящий тренд оценки по шкале Lund-Mackay на фоне таргетной терапии с однонаправленной положительной динамикой у всех пациентов группы, в то время как тренд контрольной группы практически горизонтален с небольшим нарастанием числа баллов по LMS (ухудшением КТ-картины ОНП) при разнонаправленной динамике у отдельных пациентов. Однако подавляющее большинство детей контрольной группы демонстрируют прогрессирование ХРС.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В первое исследование влияния тройной таргетной терапии на течение ХРС и состояние ОНП было включено относительно небольшое число пациентов, что связано с редкостью заболевания и недавним началом применения тройной таргетной терапии в нашей стране. С целью доказательства эффективности терапии была сформирована контрольная группа, включившая пациентов, не получающих подобного лечения. Группы оказались сопоставимы по исходной КТ-картине, времени между двумя МСКТ ОНП и спектру мутаций, во многом определяющему течение заболевания. Интересной, не описанной ранее в доступной литературе, находкой явилась достоверная корреляция между показателем проводимости

пота и степенью поражения ОНП, оцененной по шкале Lund-Mackay. Малый размер выборки диктует необходимость изучения этой закономерности в больших группах. Выявлен явный параллелизм между нормализацией состояния ОНП и снижением показателя потовой пробы,

● **Таблица 2.** Динамика рентгенологической картины околоносовых пазух в контрольной группе детей с муковисцидозом, не получающих таргетную терапию

● **Table 2.** Changes in the paranasal sinuses X-ray view in the control group of children with cystic fibrosis who did not receive targeted therapy

| Анатомический элемент / показатель           | Точка исследования | Результат (М ± SD) | Р     |
|----------------------------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Лобные пазухи, баллы                         | 0                  | 1,5 ± 1,8          | 0,131 |
|                                              | 1                  | 2,3 ± 1,7          |       |
| Передние клетки решетчатого лабиринта, баллы | 0                  | 2,2 ± 1,0          | 0,999 |
|                                              | 1                  | 2,2 ± 1,1          |       |
| Задние клетки решетчатого лабиринта, баллы   | 0                  | 1,5 ± 1,2          | 0,234 |
|                                              | 1                  | 1,8 ± 1,0          |       |
| Верхнечелюстные пазухи, баллы                | 0                  | 2,7 ± 1,3          | 0,332 |
|                                              | 1                  | 2,9 ± 1,2          |       |
| Клиновидные пазухи, баллы                    | 0                  | 1,5 ± 1,2          | 0,161 |
|                                              | 1                  | 2,0 ± 1,3          |       |
| Остиомеатальный комплекс, баллы              | 0                  | 2,9 ± 1,6          | 0,408 |
|                                              | 1                  | 3,5 ± 1,3          |       |
| Оценка по LMS, баллы                         | 0                  | 12,3 ± 6,3         | 0,108 |
|                                              | 1                  | 14,6 ± 4,9         |       |
| Оценка по mLMS, баллы                        | 0                  | 1,1 ± 0,5          | 0,119 |
|                                              | 1                  | 1,2 ± 0,4          |       |

Примечание. Точки исследования: 0 – исходная МСКТ, 1 – контрольная МСКТ; М – среднее; SD – среднеквадратичное отклонение.

● **Рисунок 6.** Динамика оценки LMS у пациентов основной группы на фоне таргетной терапии препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор

● **Figure 6.** Changes in LMS scores in patients of the treatment group receiving targeted therapy with ivacaftor / elexacaftor / tezacaftor

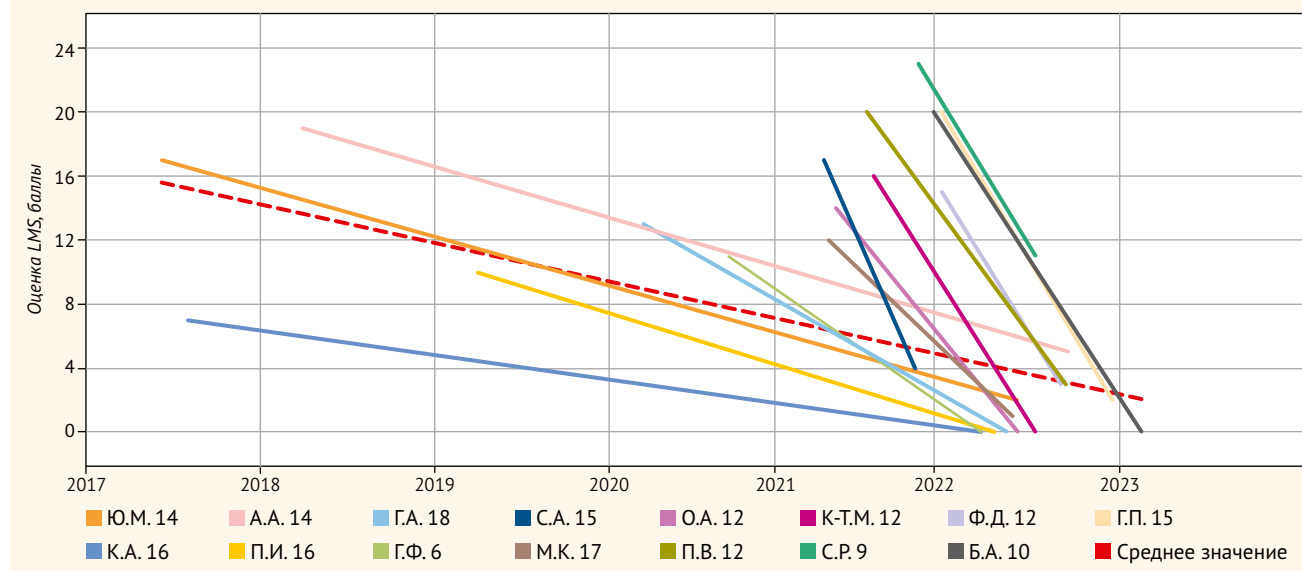
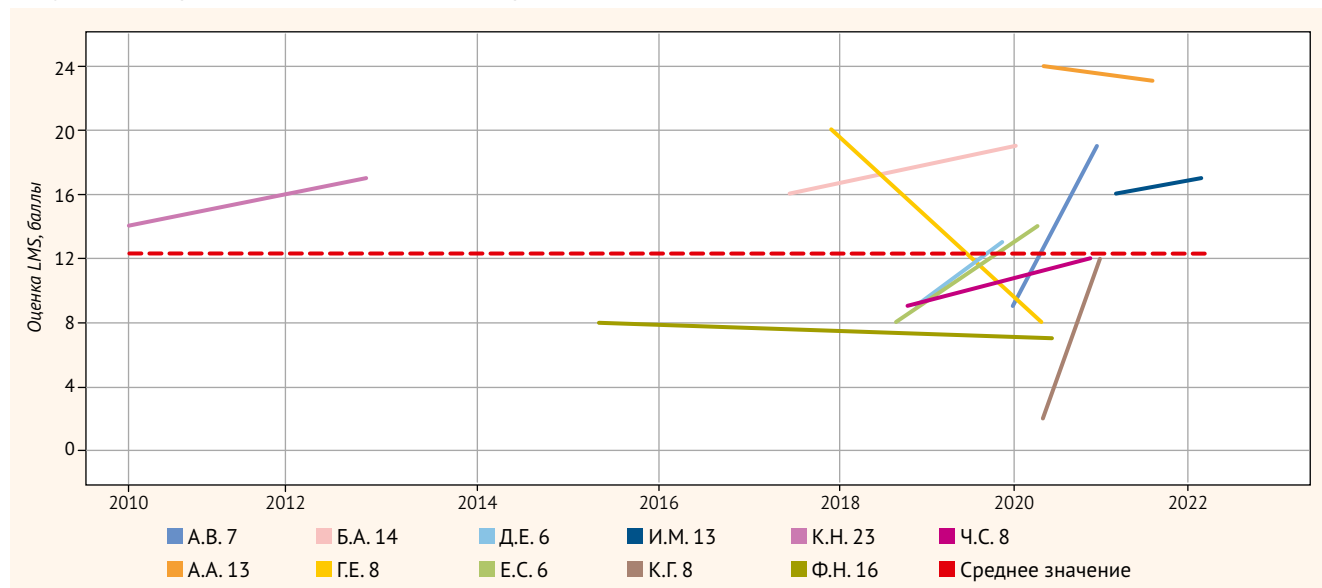


Рисунок 7. Динамика оценки LMS у пациентов контрольной группы  
 Figure 7. Changes in LMS scores in the control group patients



что, в случае подтверждения в более масштабных исследованиях, может использоваться в качестве прогностического фактора течения ХРС на фоне таргетной терапии. Полученные результаты еще раз доказывают единство патогенеза ХРС при МВ с поражением других органов, в основе которого лежит нарушение работы хлорного CFTR канала. Выявленная положительная динамика была отмечена у всех пациентов, получающих ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор, при сроке наблюдения (период между стартом терапии и контрольной МСКТ) от 3 до 12 мес. ( $7,6 \pm 3,0$  мес.), что позволяет говорить о крайне быстром наступлении эффекта в отношении тяжелой степени поражения ОНП. Разная степень восстановления пневматизации отдельных групп ОНП (в наибольшей степени верхнечелюстных пазух, а также проходимости остиомеатального комплекса; в наименьшем – задних клеток решетчатого лабиринта и клиновидных пазух), по-видимому, может объясняться анатомическими особенностями функционирования соустьев и путей дренажа и вентиляции. В связи с этим полную нормализацию рентгенологической картины вероятно можно ожидать в более отдаленные сроки. В любом случае сохраняющиеся на фоне таргетной терапии КТ-изменения ОНП можно охарактеризовать как минимальные или резидуальные. Полученная в отношении лобных пазух относительно малая доля пациентов с положительной динамикой (66,7%) не отражает истинную ситуацию в связи с наличием характерной для МВ их гипоплазией у 2 (13,3%) пациентов. Этот фактор нивелируется при использовании модифицированной шкалы Lund-Mackay (mLMS).

В рамках нашего исследования в очередной раз был продемонстрирован достоверный рост показателей ФВД (ФЖЕЛ и ОФВ1) на фоне таргетной терапии, что является одним из главных целевых эффектов лечения МВ.

Среди пациентов контрольной группы, не получавших таргетную терапию, динамика степени поражения ОНП

в среднем оказалась слабо отрицательной (с недостоверным нарастанием суммы баллов LMS), однако из диаграммы (рис. 7) отчетливо видно, что это связано с наличием положительной динамики у 3 (27,3%) пациентов и отчетливой отрицательной – у остальных. Наиболее вероятно, это можно объяснить эффективностью и своевременностью «стандартного» консервативного лечения ХРС у некоторых пациентов с МВ (ирригационная терапия, интраназальные глюкокортикостероиды, ингаляционная терапия с помощью метода пульсирующей подачи вещества препаратом дорназа альфа и топическими антибиотиками). Тем не менее можно говорить о неуклонном прогрессировании риносинусита при «естественном» течении заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование продемонстрировало высокую эффективность «тройной» таргетной терапии муковисцидоза препаратом ивакафтор / элексакафтор / тезакафтор в отношении тяжелого хронического риносинусита с быстрым наступлением эффекта в виде восстановления пневматизации околоносовых пазух по данным компьютерной томографии. Описанная серия наблюдений является первой в мире, выполненной только в педиатрической когорте пациентов с МВ. Внедрение высокоэффективной таргетной терапии этого тяжелого наследственного заболевания открывает новые перспективы для больных МВ и требует кардинального пересмотра объема терапии, показаний и радикальности хирургического лечения МВ-ассоциированного ХРС. Планируется продолжить анализ данных по мере их накопления и увеличения сроков динамического наблюдения за пациентами, получающими таргетную терапию муковисцидоза. MC

Поступила / Received 04.09.2023  
 Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2023  
 Принята в печать / Accepted 28.09.2023

## Список литературы / References

- Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(5):619–624. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.01.010>.
- Berkhout MC, van Rooden CJ, Rijntjes E, Fokkens WJ, el Bouazzaoui LH, Heijerman HG. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):442–448. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.10.011>.
- Каширская НЮ, Капранов НИ, Кондратьева ЕИ. Муковисцидоз. МЕДПРАКТИКА-М; 2021. 680 с. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/novosti-meditsiny/904-mukoviscidoz-izdanie-2-e-pererabotannoe-i-dopolnennoe.html>.
- Lavin J, Bhushan B, Schroeder JW Jr. Correlation between respiratory cultures and sinus cultures in children with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(5):686–689. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.01.018>.
- Møller ME, Alanin MC, Grønhoj C, Aanaes K, Høiby N, von Buchwald C. Sinus bacteriology in patients with cystic fibrosis or primary ciliary dyskinesia: A systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(5):293–298. <https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4461>.
- Aanaes K. Cystic Fibrosis and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management. In: Gudis D., Schlosser R. (eds) *The Unified Airway*. Springer, Cham; 2020, pp. 127–139. Available at: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-50330-7\\_8](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-50330-7_8).
- Jayawardena ADL, Frachia MS, Bartley BL, Yonker LM, Lapey A, Virgin F, Hartnick CJ. Working towards consensus in the management of pediatric chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;135:110047. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110047>.
- Mainz JG, Schien C, Schiller I, Schädlich K, Koitschev A, Koitschev C et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: A double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):461–470. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.02.005>.
- Lee SE, Farzal Z, Daniels MLA, Thorp BD, Zanation AM, Senior BA et al. AJ. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy: A Review for the Otolaryngologist. *Am J Rhinol Allergy*. 2020;34(4):573–580. <https://doi.org/10.1177/1945892420912368>.
- Савлевич ЕЛ, Зурочка АВ, Курбачева ОМ, Егоров ВИ, Шиловский ИП, Митрофанова ЕС, Любимова ЕВ. Плейоморфизм цитокинового профиля в ткани полипов в зависимости от фенотипа полипозного риносинусита. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(1):50–56. <https://doi.org/10.17116/otorino20228801150>.
- Савлевич ЕЛ, Зурочка АВ, Курбачева ОМ, Егоров ВИ, Шиловский ИП, Митрофанова ЕС, Любимова ЕВ. Pleiomorphism of the cytokine profile in nasal polyp tissue depending on the phenotype of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Vestnik Oto-Rhino-Laringologii*. 2023;88(1):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228801150>.
- Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663–1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185>.
- Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD, Burton B, Stack JH, Straley KS et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(46):18843–18848. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105787108>.
- Stapleton AL, Kimple AJ, Goralski JL, Nouraie SM, Branstetter BF, Shaffer AD, Pilewski JM et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(5):792–799. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.03.002>.
- Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. A systematic Cochrane Review of correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2019;30:25–26. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.01.003>.
- Clancy JP, Cotton CU, Donaldson SH, Solomon GM, VanDevanter DR, Boyle MP et al. CFTR modulator theratyping: Current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros*. 2019;18(1):22–34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.05.004>.
- Bezerra TF, Piccirillo JF, Fornazieri MA, de M Pílan RR, Abdo TR, de Rezende Pinna F et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of SNOT-20 in Portuguese. *Int J Otolaryngol*. 2011;2011:306529. <https://doi.org/10.1155/2011/306529>.
- McCormick J, Cho DY, Lampkin B, Richman J, Hathorne H, Rowe SM, Woodworth BA. Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(3):292–297. <https://doi.org/10.1002/alr.22251>.
- Tagliati C, Pantano S, Lanni G, Battista D, Marcucci M, Fogante M et al. Sinus Disease Grading on Computed Tomography Before and After Modulating Therapy in Adult Patients with Cystic Fibrosis. *J Belg Soc Radiol*. 2022;106(1):57. <https://doi.org/10.5334/jbsr.2812>.
- Wucherpfennig L, Triphan SMF, Wege S, Kauczor HU, Heussel CP, Schmitt N et al. Magnetic resonance imaging detects improvements of pulmonary and paranasal sinus abnormalities in response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(6):1053–1060. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.03.011>.
- Поляков ДП, Погодина АА, Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Петров АС. Влияние таргетной терапии муковисцидоза на течение хронического риносинусита у ребенка: первый российский опыт. *Российская оториноларингология*. 2023;22(3):86–92. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-3-86-92>.
- Polyakov DP, Pogodina AA, Kondrat'eva EI, Voronkova AYU, Petrov AS. Effect of targeted therapy for cystic fibrosis on course of pediatric chronic rhinosinusitis: first russian experience. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2023;22(3):86–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-3-86-92>.
- Stone RG, Short C, Davies JC, McNally P. Chronic rhinosinusitis in the era of CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros*. 2023;S1569-1993(23)00877-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.08.009>.
- Do BA, Lands LC, Mascarella MA, Fanous A, Saint-Martin C, Manoukian JJ, Nguyen LH. Lund-Mackay and modified Lund-Mackay score for sinus surgery in children with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(8):1341–1345. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.06.007>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.П. Поляков, Е.И. Кондратьева

Концепция и дизайн исследования – Д.П. Поляков

Написание текста – Д.П. Поляков, П.И. Рамазанова

Сбор и обработка материала – А.Ю. Воронкова, Д.П. Поляков, П.И. Рамазанова

Обзор литературы – Д.П. Поляков, П.И. Рамазанова

Перевод на английский язык – Д.П. Поляков

Анализ материала – Д.П. Поляков, П.И. Рамазанова

Статистическая обработка – Д.П. Поляков, П.И. Рамазанова

Редактирование – Е.И. Кондратьева, А.Ю. Воронкова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.И. Кондратьева, Д.П. Поляков,

## Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry P. Polyakov, Elena I. Kondratyeva

Study concept and design – Dmitry P. Polyakov

Text development – Dmitry P. Polyakov, Patima I. Ramazanov

Collection and processing of material – Anna Y. Voronkova, Dmitry P. Polyakov, Patima I. Ramazanov

Literature review – Dmitry P. Polyakov, Patima I. Ramazanov

Translation into English – Dmitry P. Polyakov

Material analysis – Dmitry P. Polyakov, Patima I. Ramazanov

Statistical processing – Dmitry P. Polyakov, Patima I. Ramazanov

Editing – Elena I. Kondratyeva, Anna Y. Voronkova

Approval of the final version of the article – Elena I. Kondratyeva, Dmitry P. Polyakov

**Информация об авторах:**

**Поляков Дмитрий Петрович**, к.м.н., заведующий детским оториноларингологическим отделением, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; доцент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; polyakovdp@yandex.ru

**Кондратьева Елена Ивановна**, д.м.н., профессор, руководитель Научно-клинического отдела муковисцидоза, Научно-исследовательский клинический институт детства, Центр муковисцидоза; 115093, Россия, Москва, Большая Серпуховская ул., д. 62, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования, Медико-генетический научный центр; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; elenafpk@mail.ru

**Воронкова Анна Юрьевна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Научно-исследовательский клинический институт детства, Центр муковисцидоза; 115093, Россия, Москва, Большая Серпуховская ул., д. 62; Медико-генетический научный центр; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; voronkova111@yandex.ru

**Рамазанова Патима Исаевна**, врач-ординатор, кафедра оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; patyuuusha@mail.ru

**Information about the authors:**

**Dmitry P. Polyakov**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pediatric Otorhinolaryngology Department, Leading Researcher, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; polyakovdp@yandex.ru

**Elena I. Kondratyeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of respiratory diseases, Research Institute of Childhood, Cystic Fibrosis Center; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia, Deputy Director of Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region; Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; elenafpk@mail.ru

**Anna Y. Voronkova**, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Institute of Childhood, Cystic Fibrosis Center; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; voronkova111@yandex.ru

**Patima I. Ramazanova**, Resident Doctor Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; patyuuusha@mail.ru

# Эффективность применения топических бактериальных лизатов у часто болеющих детей с гипертрофией глоточной миндалины и/или обострением хронического аденоидита

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

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

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

## Резюме

**Введение.** Проблема заболеваний лимфоглоточного кольца в детском возрасте остается крайне актуальной в амбулаторной практике врачей-оториноларингологов.

**Цель.** Изучить эффективность применения топических бактериальных лизатов (ИРС19, Имудон) у часто болеющих детей с гипертрофией глоточной миндалины и/или обострением хронического аденоидита на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения.

**Материалы и методы.** Проведено обследование и лечение 67 детей с гипертрофией глоточной миндалины и/или обострением хронического аденоидита в возрасте от 3 до 14 лет (средний возраст составил  $8,7 \pm 6,2$  года) на базе двух городских детских поликлиник г. Самары в период с мая по август 2023 г. Пациенты были распределены на 2 группы: контрольная ( $n = 33$ ) и основная ( $n = 34$ ), которой были назначены бактериальные лизаты ИРС19 и Имудон. Проводили оценку жалоб, эндоскопию полости носа, акустическую импедансометрию, серологическое исследование крови (ИФА) с определением IgG и IgM к вирусам герпеса (типы I, II, IV, VI), цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна – Барр, собирали мазки-отпечатки со структур глоточной миндалины на 1-й и 10-й день лечения.

**Результаты.** К 10-му дню в основной группе заложенность носа снизилась в 73% наблюдений, выделения из передних отделов полости носа – в 78% случаев; размеры аденоидных вегетаций уменьшились и достигли I ст. в 34,4% случаев, аденоиды II степени выявлены в 49,3% случаев, в группе контроля размер аденоидов соответствовал II (50,5% случаев) и III ст. (34,7% случаев). В динамике через 3 мес. наблюдений у детей в основной группе на фоне применения бактериальных лизатов (ИРС19, Имудон) отмечено значительное снижение эпизодов ОРВИ и аденоидитов в отличие от группы контроля, где встречаемость оказалась в 2,3 раза выше.

**Обсуждение.** Выявлено существенное уменьшение частоты жалоб пациентов основной группы и более выраженное уменьшение размеров глоточной миндалины.

**Выводы.** Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой терапевтической и профилактической эффективности бактериальных лизатов (ИРС19, Имудон) и целесообразности их включения в комплексную терапию у детей с гипертрофией глоточной миндалины и/или обострением хронического аденоидита.

**Ключевые слова:** патология лимфоглоточного кольца, топические бактериальные лизаты, детский возраст, рецидивирующие заболевания органов дыхания, ИРС19, Имудон

**Для цитирования:** Владимирова ТЮ, Мартынова АБ. Эффективность применения топических бактериальных лизатов у часто болеющих детей с гипертрофией глоточной миндалины и/или обострением хронического аденоидита.

*Медицинский совет.* 2023;17(19):88–95. <https://doi.org/10.21518/ms2023-371>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The effectiveness of the use of topical bacterial lysates in frequently ill children with pharyngeal tonsil hypertrophy and/or exacerbation of chronic adenoiditis

Tatyana Yu. Vladimirova<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1221-5589>, [t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru](mailto:t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru)

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

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

## Abstract

**Introduction.** The issue of diseases of the lymphopharyngeal ring in childhood remains extremely relevant in the outpatient practice of otorhinolaryngologists.

**Aim.** To study the effectiveness of the use of bacterial lysates (IRS-19, Imudon) in frequently ill children with adenoid hypertrophy, exacerbation of chronic adenoiditis at the outpatient stage of treatment.

**Materials and methods.** Examination and treatment of 67 children (35 girls and 32 boys) with hypertrophy of the pharyngeal tonsil and/or exacerbation of chronic adenoiditis at the age of 3 to 14 years (average age was  $8.7 \pm 6.2$  years) was carried out based on two state polyclinics in Samara during the period from May 2023 to August 2023. The patients were divided into 2 groups matched by sex and age: the control group ( $n = 33$ ) and the main group ( $n = 34$ ), which additionally used topical bacterial lysate IRS-19 and a mixture of bacterial lysates Imudon. Complaints were assessed, ENT examination, endoscopic endonasal revision of the nasal cavity and nasopharynx, acoustic impedancemetry was performed, study of smears-prints from the structures of the pharyngeal tonsil, a serological blood test (ELISA) with the determination of IgG and IgM for herpes viruses (types I, II, IV, VI), cytomegalovirus and Epstein-Barr virus were conducted on the first day of treatment, on the 10th day of treatment and in dynamics after 3 months.

**Results.** By the 10<sup>th</sup> day in the main group, nasal congestion decreased in 73% of cases, discharge from the anterior nasal cavity in 78% of cases; the size of adenoid vegetations decreased and reached grade I in 34.4% of cases, grade II adenoids were detected in 49.3% of cases, in the control group the size of adenoids corresponded to grade II (50.5% of cases) and grade III (34.7% of cases). In dynamics, after 3 months of observation, children in the main group, using bacterial lysates (IRS-19, Imudon), showed a significant decrease in episodes of ARVI and adenoiditis, in contrast to the control group, where the incidence was 2.3 times higher.

**Discussion.** A significant decrease in the frequency of complaints from patients in the main group and a more pronounced decrease in the size of the pharyngeal tonsil were revealed.

**Conclusions.** Thus, the results of the study indicate the therapeutic and preventive effectiveness of including bacterial lysates (IRS-19, Imudon) in complex therapy in children with hypertrophy of the pharyngeal tonsil and/or exacerbation of chronic adenoiditis.

**Keywords:** pathology of the lymphopharyngeal ring, topical bacterial lysates, childhood, recurrent respiratory diseases, IRS-19, Imudon

**For citation:** Vladimirova TYu, Martynova AB. The effectiveness of the use of topical bacterial lysates in frequently ill children with pharyngeal tonsil hypertrophy and/or exacerbation of chronic adenoiditis. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(19):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-371>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема заболеваний лимфоглоточного кольца (гипертрофия глоточной миндалины и/или хронический аденоидит) в детском возрасте остается крайне актуальной в амбулаторной практике врачей-оториноларингологов. Данные о распространенности гипертрофии глоточной миндалины у детей достаточно вариабельны. Согласно метаанализу зарубежных исследований L. Pereira et al. 2018 г., в среднем около 35% детей имеют гипертрофию глоточной миндалины; по результатам отдельных исследований распространенность достигала 70% [1]. В отечественных источниках распространенность гипертрофии глоточной миндалины варьировала от  $50,9 \pm 3,6$  до  $62,5 \pm 3,9$  на 100 обратившихся [2].

Этиология гипертрофии глоточной миндалины и/или хронического аденоидита, по всей видимости, является многофакторной. В качестве наиболее вероятных причин определена вирусная инфекция, генетическая предрасположенность и негативное воздействие окружающей среды. Обнаружение у большинства пациентов с гипертрофией глоточной миндалины вирусов группы герпеса, аденовирусов, человеческого бокавируса подчеркивает их лимфотропность и значимую роль в развитии патологии лимфоглоточного кольца [3, 4]. В научной литературе описаны данные, продемонстрировавшие значимость полиморфизма отдельных нуклеотидов генов *SCGB1D4* (HIS) и *Ugrp2* в повышении риска развития гипертрофии аденоидов у детей и влияние мутации в гене *DEFB1* на риск формирования хронического увеличения аденоидной ткани [5, 6]. В публикациях отмечено негативное

воздействие табачного дыма и неблагоприятных факторов окружающей среды на аденоиды у детей, проживающих в крупных городах и промышленных центрах, по сравнению с детьми пригородов и сел. По мнению ряда исследователей, важная роль отводится колонизации патогенной и условно-патогенной микрофлоры глоточной миндалины (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) и формированию биопленок [7, 8]. Некоторыми авторами убедительно показана частая ассоциация гипертрофии аденоидов и атопии: у детей с аллергическим ринитом чаще находят признаки гипертрофии глоточной миндалины, чем в группе у детей без аллергии [9–11].

Для объективной оценки размеров глоточной миндалины в России используют классификацию, предложенную А.Г. Лихачевым [12], согласно которой выделяют 3 степени в зависимости от величины обструкции просвета хоаны тканью носоглоточной миндалины: I степень – ткань глоточной миндалины прикрывает не более 1/3 верхней части сошника; II степень – ткань глоточной миндалины прикрывает от 1/3 до 2/3 сошника; III степень – ткань глоточной миндалины прикрывает более 2/3 сошника. Также для оценки степени гипертрофии небных миндалин в клинической практике используют классификацию по Б.С. Преображенскому [13], согласно которой условными ориентирами для определения степени гипертрофии миндалин является горизонтальная линия, проведенная через край небо-язычной (передней) дужки, и вертикальная – через середину язычка; расстояние между ними делят на три части: I степень – увеличение миндалины на 1/3 этого расстояния; II степень – миндалина занимает

2/3 промежутка; III степень – миндалины доходят до язычка и соприкасаются друг с другом.

Согласно действующим клиническим рекомендациям [14], в консервативной терапии гипертрофии аденоидов используют как системные, так и топические лекарственные средства. Высокая распространенность гипертрофии глоточной миндалины и/или хронического аденоидита у детей определяет необходимость внедрения безопасных и эффективных методов терапии в практику врача-оториноларинголога на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения. Основные направления лечения гипертрофии глоточной миндалины и/или обострения хронического аденоидита непосредственно связаны с этиологией и включают элиминационную, антимикробную, противоаллергическую, мукоурегирующую терапию. Особое место в воздействии на лимфоидную ткань носоглотки отводится топическим бактериальным лизатам – ИРС19 и Имудону. Иммуностимулирующий препарат ИРС19 на основе бактериальных лизатов (*Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae* [тип B], *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria perflava*, *Neisseria subflava*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae* [группа C], *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* [типы II, III, V, VIII, XII], *Streptococcus pyogenes* [группа A], *Streptococcus* [группа G]) обуславливает локальное образование антител класса секреторных иммуноглобулинов типа A (IgA), препятствует фиксации и размножению возбудителей на слизистой оболочке носоглотки, что доказано рядом публикаций [15, 16]. Смесь лизатов бактерий Имудон (*Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii ss lactis*, *Lactobacillus fermentum*, *Streptococcus pyogenes* группы A, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Fusobacterium nucleatum ss fusiforme*, *Candida albicans*) активизирует фагоцитоз, способствует увеличению количества иммунокомпетентных клеток, повышает выработку лизоцима, интерферона и секреторного IgA в слюне. В ряде публикаций обозначены эффективность профилактики респираторных инфекций у детей [17–20], предотвращение развития осложненных форм синусита и аденоидита [21], профилактика и лечение хронического тонзиллита у детей [22], лечение острого вирусного назофарингита [23], сокращение сроков заболевания и частоты осложнений при инфекциях дыхательных путей [24] на фоне применения бактериальных лизатов (ИРС19 и Имудон).

**Цель исследования** – изучить эффективность применения бактериальных лизатов (ИРС19, Имудон) у часто болеющих детей с гипертрофией глоточной миндалины и/или обострением хронического аденоидита на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение 67 детей (35 девочек и 32 мальчика) с заболеваниями лимфоидного кольца (гипертрофия глоточной миндалины

и/или обострение хронического аденоидита) в возрасте от 3 до 14 лет (средний возраст составил  $8,7 \pm 6,2$  года) на базе двух городских детских поликлиник г. Самары в период с мая по август 2023 г.

Всем детям проводилась ирригационно-элиминационная терапия в виде орошения полости носа 2 раза в день изотоническими или гипертоническими солевыми растворами (концентрация солей 1,5–3%) на основе морской воды, применение отхаркивающих препаратов с доминирующим мукоурегирующим действием (карбоцистеин), при слизисто-гнойных выделениях из носа применяли антибактериальные препараты в виде назальных спреев. С целью изучения эффективности применения бактериальных лизатов (ИРС19 и Имудон) пациенты были распределены на две группы в зависимости от лечения, сопоставимые по возрасту и полу: в основную группу (группа I,  $n = 34$ , средний возраст  $7,9 \pm 7,1$  года) вошли пациенты, которым дополнительно в течение месяца применяли впрыскивание топического бактериального лизата ИРС19 по одной дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение месяца и смесь лизатов бактерий Имудон по 6 таблеток для рассасывания ежедневно продолжительностью курса в течение 20 дней; в контрольную группу (группа II) вошло 33 ребенка (средний возраст  $8,2 \pm 6,0$  года). От законных представителей обследуемых пациентов было получено добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Результаты лечения анализировали в день обращения (1-й день), на 10-й день лечения, а также в динамике через 3 мес. Учитывали жалобы на заложенность носа, выделения из передних отделов полости носа, эпизоды кашля (продуктивного ночного и утреннего), стекание отделяемого по задней стенке глотки, храп. Оценивали влияние симптомов на качество жизни ребенка: нарушение сна, затруднение приема пищи и снижение повседневной активности ребенка. При сборе анамнестических данных особое внимание обращали на повторяющиеся эпизоды острого среднего отита и эпизоды острого синусита (в т. ч. рецидивирующие формы), а также длительное (до нескольких недель) сохранение ринологических симптомов (заложенность носа, стекание отделяемого из носа по задней стенке глотки у ребенка, кашель) после перенесенного простудного заболевания. Общий осмотр включал стандартный оториноларингологический осмотр и проведение эндоскопической эндоназальной ревизии полости носа и носоглотки с целью визуализации глоточной миндалины. Всем пациентам с целью объективной оценки состояния структур среднего уха проводили акустическую импедансометрию. До начала лечения и на 10-й день лечения проводили микробиологическое исследование мазков-отпечатков со структур глоточной миндалины, серологическое исследование крови (ИФА) с определением IgG и IgM к вирусам герпеса (типы 1, 2, 4, 6), цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ). При необходимости проводилось тестирование с помощью ПЦР. За 3-месячный период наблюдения учитывали количество рецидивов обострения хронического аденоидита.

В исследование не вошли пациенты с аллергической реакцией на компоненты, входящие в состав препаратов ИРС19 и Имудон.

Подготовка к работе первичных данных и расчеты проводились в среде пакета статистических программ Statistica (версия 6.0) для Windows. Верификация нормальности распределения данных в группах проводилась по количественным параметрам с использованием критерия Шапиро – Уилка. Статистический анализ включал расчет t-критерия Стьюдента. Парное межгрупповое сравнение показателей производилось по U-критерию Манна – Уитни. Рассчитывали относительный уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05. Для описания исходного состояния использованы методы описательной статистики (для количественных параметров – n, среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD); для качественных параметров – частота и доля в %).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

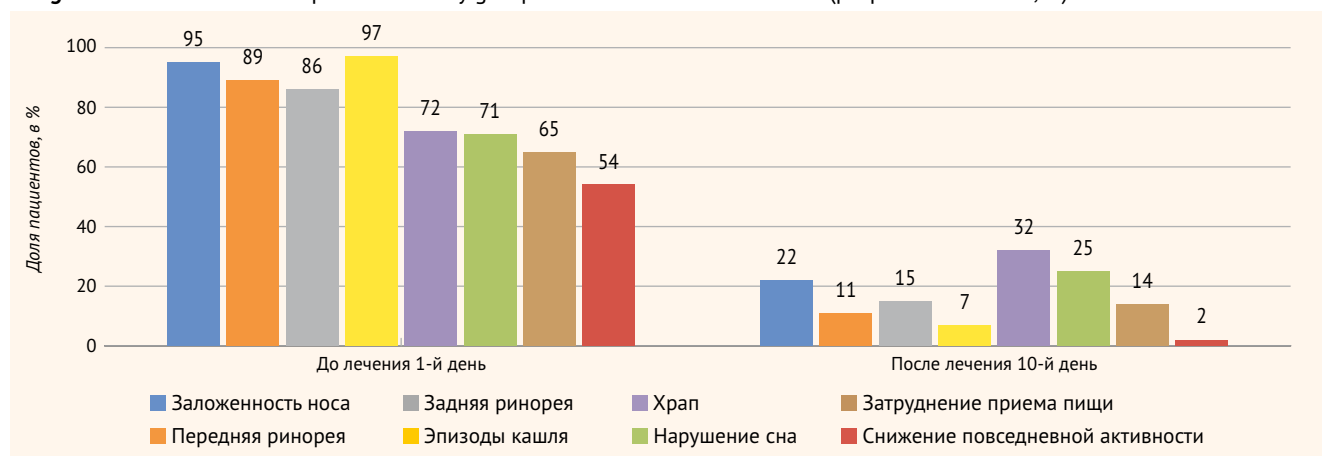
Оценка жалоб пациентов в первый день (до лечения) показала равномерность их распределения в обеих группах (рис. 1, 2). Самыми распространенными жалобами

были: заложенность носа (95–96% случаев), выделения из передних отделов полости носа (85–89% случаев), стекание слизи по задней стенке в горло (86% случаев) и эпизоды кашля (96–97% случаев). При анализе влияния симптомов на качество жизни ребенка выявлено, что в обеих группах превалировало нарушение сна (71–73% случаев) и затруднение приема пищи (65–69% случаев). К 10-му дню после проведенного лечения с использованием бактериальных лизатов (ИРС19 и Имудон) в основной группе отмечалась более низкая распространенность жалоб: заложенность носа снизилась в 73% случаев, выделения из передних отделов полости носа – в 78% случаев, стекание слизи по задней стенке в горло – в 71% случаев и эпизоды кашля – в 90% случаев. В контрольной группе к 10-му дню после проведенного лечения отмечается снижение распространенности заложенности носа в 57% случаев, передней и задней ринореи – в 58% случаев и эпизодов кашля – в 72% случаев.

При эндоскопическом осмотре при первом посещении в обеих группах со стороны глоточной миндалины наблюдались выраженные симптомы воспалительного процесса (рис. 3). До лечения в обеих группах превалировала II и III степень аденоидных вегетаций. В основной

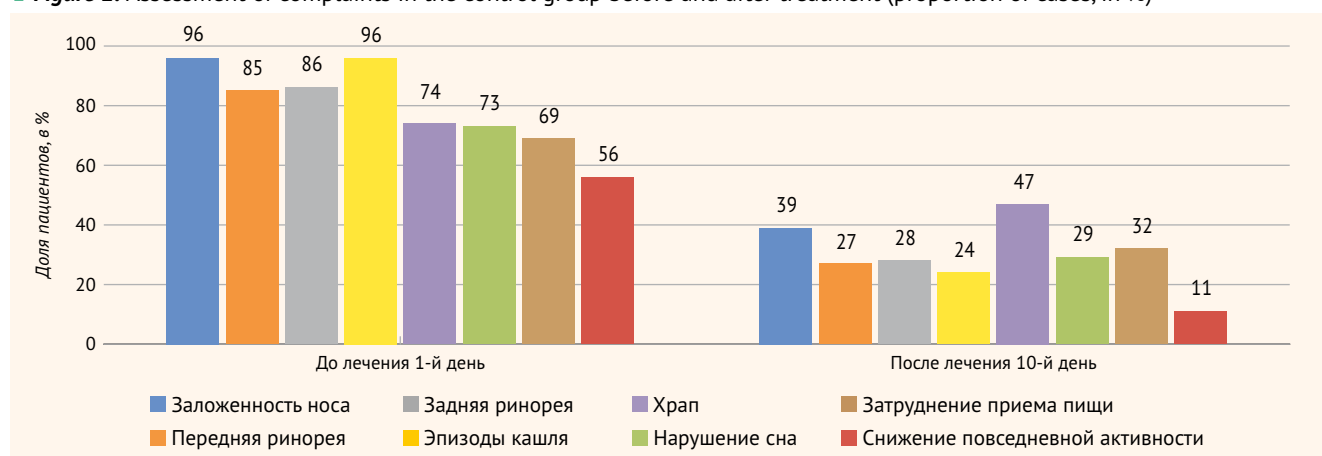
● **Рисунок 1.** Оценка жалоб в основной группе до и после лечения (доля случаев, в %)

● **Figure 1.** Evaluation of complaints in study groups before and after treatment (proportion of cases, %)



● **Рисунок 2.** Оценка жалоб в контрольной группе до и после лечения (доля случаев, в %)

● **Figure 2.** Assessment of complaints in the control group before and after treatment (proportion of cases, in %)

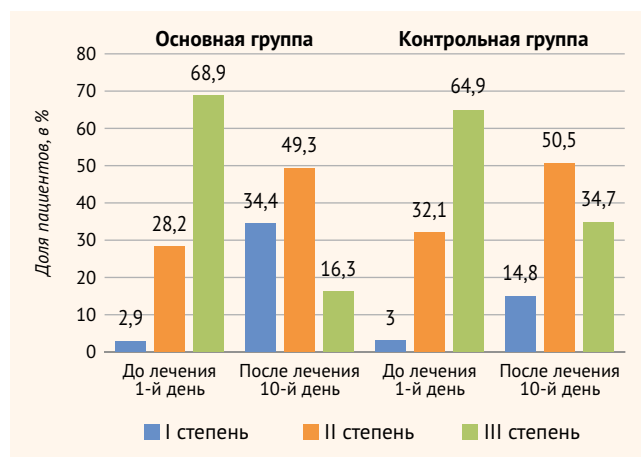


группе после проведенного лечения с использованием бактериальных лизатов (ИРС19 и Имудон) выявлено уменьшение размеров аденоидных вегетаций до I степени в 34,4% случаев и до II степени – в 49,3% случаев, в то же время в группе контроля также отмечается уменьшение размеров глоточной миндалины, однако преобладают II степень (50,5% случаев) и III степень (34,7% случаев) аденоидных вегетаций.

Анализ микробиологического пейзажа носоглотки выявил нарушение микробиоты у всех пациентов с гипертрофией глоточной миндалины и/или обострением

● **Рисунок 3.** Размер глоточной миндалины в группах исследования до и после лечения

● **Figure 3.** Size of pharyngeal tonsil in the study groups before and after treatment



● **Таблица.** Микробиологическое исследование мазков-отпечатков со структур глоточной миндалины до и после лечения в группах исследования (количество пациентов (доля в %))

● **Table.** Microbiological examination of smears-prints from the structures of the pharyngeal tonsil before and after treatment in the study groups (number of patients (proportion in %))

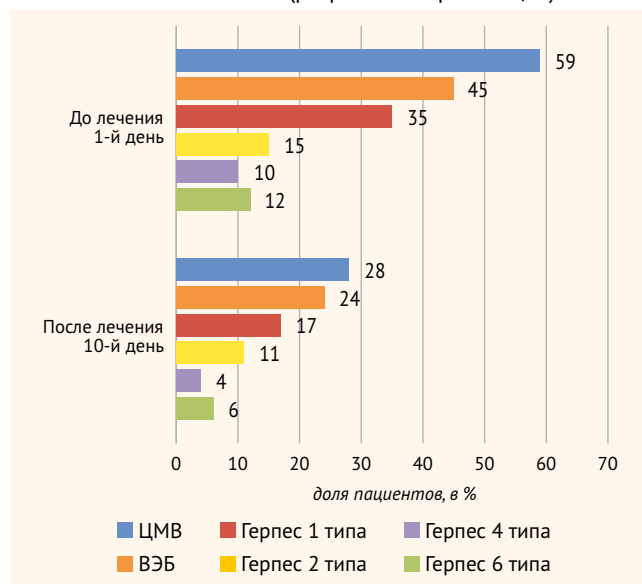
| Возбудитель           | Основная группа     |                         | Контрольная группа  |                         |
|-----------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
|                       | До лечения 1-й день | После лечения 10-й день | До лечения 1-й день | После лечения 10-й день |
| Смешанная микрофлора  | 8 (23,5%)           | 2 (5,9%)                | 6 (18,2%)           | 4 (12,1%)               |
| <i>S. aureus</i>      | 7 (20,6%)           | 2 (5,9%)                | 6 (18,2%)           | 4 (12,1%)               |
| <i>S. epidermidis</i> | 1 (2,9%)            | –                       | 2 (6,1%)            | –                       |
| <i>S. pneumoniae</i>  | 3 (8,8%)            | 1 (2,9%)                | 2 (6,1%)            | 1 (3,0%)                |
| <i>S. pyogenes</i>    | 4 (11,7%)           | 1 (2,9%)                | 2 (6,1%)            | 2 (6,1%)                |
| <i>S. viridans</i>    | 3 (8,8%)            | –                       | 3 (9,1%)            | 3 (9,1%)                |
| <i>M. catarrhalis</i> | 2 (5,9%)            | 1 (2,9%)                | 2 (6,1%)            | 1 (3,0%)                |
| <i>Neisseria spp.</i> | 1 (2,9%)            | –                       | 3 (9,1%)            | 2 (6,1%)                |
| <i>H. influenzae</i>  | 2 (5,9%)            | –                       | 3 (9,1%)            | 1 (3,0%)                |
| <i>E. coli</i>        | 1 (2,9%)            | –                       | 1 (3,0%)            | –                       |
| <i>Candida</i>        | 1 (2,9%)            | –                       | 2 (6,1%)            | 1 (3,0%)                |
| Роста нет             | 1 (2,9%)            | 27 (79,4%)              | 1 (3,0%)            | 14 (42,4%)              |

хронического аденоидита. При микробиологическом исследовании возбудители высевались в диагностически значимом количестве (в колониеобразующих единицах – КОЕ/мл, превышающих нормобиоз ротоглотки в 4 и более раз). Исследование микробного пейзажа со структур глоточной миндалины до лечения в группах исследования в основном выявило в 18,2–23,5% случаев смешанную флору, в 18,2–20,6% случаев – носительство *S. aureus*, в 8,8–9,1% случаев – *S. viridans*, в 6,1–8,8% случаев – *S. pneumoniae* и в 6,1–11,7% случаев – *S. pyogenes* (табл.). Остальные возбудители бактериального и грибкового происхождения имели меньшее диагностическое значение. После использования бактериальных лизатов (ИРС19 и Имудон) к 10-му дню лечения в основной группе наблюдалось снижение частоты носительства смешанной микрофлоры на 17,6%, *S. aureus* – на 14,7%. В основной группе рост патогенной и условно-патогенной флоры в целом уменьшился на 76,5% также за счет снижения частоты носительства *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* в 3 раза, носительства *M. catarrhalis* – в 2 раза и отсутствия роста *Candida*. В то же время в контрольной группе рост патогенной и условно-патогенной флоры уменьшился на 42,4% за счет снижения частоты носительства смешанной микрофлоры и *S. aureus* на 12,1%, носительства *H. influenzae* – в 3 раза, носительства *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, роста *Candida* – в 2 раза.

На рис. 4, 5 представлены результаты серологического обследования детей с гипертрофией глоточной миндалины и/или обострением хронического аденоидита до и после лечения. По данным серологического обследования у большинства детей до начала лечения были выявлены маркеры следующих инфекций: ЦМВ (от 48 до 59% случаев), ВЭБ (от 42 до 45% случаев), герпес 1-го типа (от 35 до 37% случаев). Более чем у половины детей (57% случаев) выявлено сочетание инфекционных агентов. В структуре смешанного инфицирования ведущая роль принадлежала сочетанию ЦМВ и ВЭБ (44% случаев), вирусу герпеса 1-го типа и ЦМВ (29% случаев), также вирусу герпеса 1-го типа и ВЭБ (25% случаев). Обнаружение у большинства пациентов с гипертрофией глоточной миндалины и/или хроническим аденоидитом лимфотропных вирусов способствует присоединению патогенной и условно-патогенной бактериальной микрофлоры. Важно подчеркнуть, что на фоне проведенного лечения к 10-му дню количество детей с положительными титрами антител значительно сократилось: в основной группе ЦМВ – в 1,8 раза, ВЭБ – в 1,9 раза, герпес 1-го типа – в 2,8 раза, герпес 2-го типа – в 1,2 раза, герпес 4-го типа – в 2 раза и герпес 6-го типа – в 1,6 раза; в контрольной группе ЦМВ – в 2,1 раза, ВЭБ – в 1,9 раза, герпес 1-го типа – в 2,1 раза, герпес 2-го типа – в 1,4 раза, герпес 4-го типа – в 2,5 раза и герпес 6-го типа – в 2 раза.

Эффективность применения бактериальных лизатов (ИРС19 и Имудон) у часто болеющих детей с гипертрофией глоточной миндалины и/или хроническим аденоидитом оценивали через 3 мес. по завершении курса, учитывая число обострений и необходимость применения антибактериальных препаратов. У детей

● **Рисунок 4.** Результаты серологического исследования в основной группе до и после лечения (доля пациентов, в %)  
 ● **Figure 4.** Results of serological testing in the main group before and after treatment (proportion of patients, %)



основной группы в течение трех месяцев от момента начала терапии бактериальными лизатами (ИРС19 и Имудон) отмечено только 6 обострений хронического аденоидита, в контрольной группе – 14 обострений. При этом по характеру обострений в основной группе они протекали в легкой форме, что позволило отказаться от применения системных антибактериальных препаратов. У детей контрольной группы в 12,2% случаев была назначена антибактериальная терапия.

При эндоскопическом обследовании глоточной миндалины через три месяца после начала наблюдения на фоне терапии бактериальными лизатами (ИРС19 и Имудон) у детей основной группы сохранялась тенденция к сокращению объема лимфоидной ткани носоглотки: размеры аденоидных вегетаций I степени были у 45,2% детей, II степени – у 46,1% детей и III степени – у 8,7% детей. У детей контрольной группы размеры аденоидных вегетаций I степени наблюдались у 4,5% детей, II степени – у 55,6% детей и III степени – у 39,9% детей.

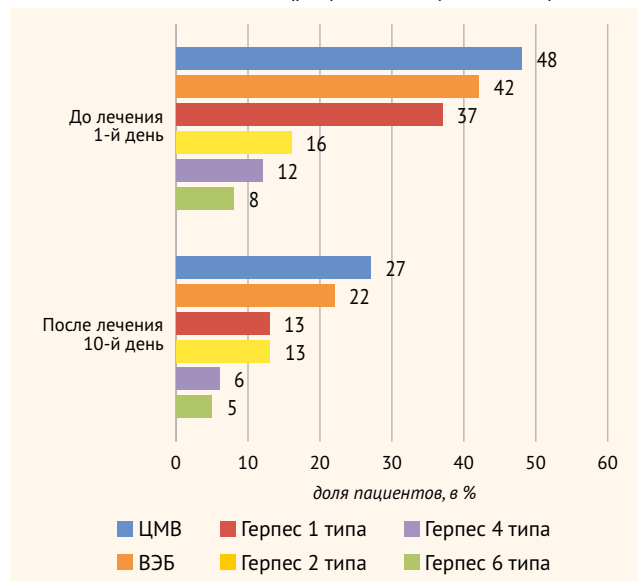
Все законные представители пациентов сообщали о хорошей переносимости бактериальных лизатов (ИРС19 и Имудон), побочных эффектов зафиксировано не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты подтверждают данные проведенных ранее исследований по эффективности применения бактериальных лизатов (ИРС19 и Имудон) у часто болеющих детей с гипертрофией глоточной миндалины и/или обострением хронического аденоидита [3, 15, 19].

Проведенная оценка эффективности лечения показала существенное уменьшение частоты жалоб пациентов основной группы после проведенного лечения с использованием бактериальных лизатов (ИРС19 и Имудон)

● **Рисунок 5.** Результаты серологического исследования в контрольной группе до и после лечения (доля пациентов, в %)  
 ● **Figure 5.** Results of serological testing in the control group before and after treatment (proportion of patients, %)



в 73% случаев заложенности носа, в 78% случаев передней ринореи, в 71% случаев задней ринореи и в 90% случаев эпизодов кашля, в то время как у пациентов контрольной группы частота жалоб снизилась в 57% случаев заложенности носа, в 58% случаев передней и задней ринореи и в 72% случаев эпизодов кашля.

Результаты эндоскопического осмотра по окончании проведенного лечения показали, что уменьшение воспалительных явлений в носоглотке у пациентов основной группы было более выраженным и проявлялось в виде уменьшения размеров глоточной миндалины до I степени в 34,4% случаев и до II степени – в 49,3% случаев, в то время как в контрольной группе преобладали II степень (50,5% случаев) и III степень (34,7% случаев) аденоидных вегетаций.

По результатам микробиологического исследования мазков-отпечатков со структур глоточной миндалины до лечения в основном выявлена в 18,2–23,5% случаев смешанная флора, в 18,2–20,6% – носительство *S. aureus*, в 8,8–9,1% – *S. viridans* и в 6,1% – *S. pneumoniae*. По данным L. Zuo et al. 2022 г., носительство условно-патогенных микроорганизмов составило 30,7%, наиболее часто выделяемыми аэробными бактериями были *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* [7]. По результатам нашего исследования после терапии с использованием бактериальных лизатов (ИРС19 и Имудон) отмечено улучшение микробиоты за счет снижения частоты носительства патогенной и условно-патогенной флоры на 76,5%, у детей контрольной группы – на 42,4%.

Обострение хронического аденоидита у часто болеющих детей при наблюдении в динамике в течение 3 мес. встречалось в 6% случаев после терапии бактериальными лизатами (ИРС19 и Имудон), у детей контрольной группы – в 14% случаев. Таким образом, назначение

бактериальных лизатов (ИРС19 и Имудон) в лечении гипертрофии глоточной миндалины и/или обострении хронического аденоидита оказалось эффективным и безопасным для пациентов, а также помогло снизить количество обострений хронического аденоидита.

## Выводы

Клиническая динамика симптомов и объективных признаков гипертрофии глоточной миндалины и/или обострения хронического аденоидита позволяет

рекомендовать прием бактериальных лизатов (ИРС19 и Имудон) часто болеющим детям. Результаты лечения подтверждают высокую эффективность применения бактериальных лизатов (ИРС19 и Имудон) в целях профилактики обострений хронического аденоидита. Назначение бактериальных лизатов (ИРС19 и Имудон) помогло снизить количество обострений хронического аденоидита и эпизодов ОРВИ в 2,3 раза.



Поступила / Received 08.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 29.09.2023

Принята в печать / Accepted 03.10.2023

## Список литературы / References

- Pereira L, Monyor J, Almeida FT, Almeida FR, Guerra E, Flores-Mir C, Pacheco-Pereira C. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2018;38:101–112. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.001>.
- Синева ЕЛ, Панкова ВБ, Саранча ЕО. Распространенность и структура заболеваний ЛОР-органов у детей промышленных регионов. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(2):48–52. <https://doi.org/10.17116/otorino201580248-52>.
- Sineva EL, Pankova VB, Sarancha EO. The prevalence and structure of ENT diseases in the children in the industrial regions. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(2):48–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580248-52>.
- Тюркина СИ, Минасян ВС, Савенкова МС, Китайгородский АП, Овечкина НВ, Кац ТГ, Лапшина ТА. Лечение и профилактика аденоидитов бактериальными лизатами у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2013;12(1):26–30. Режим доступа: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/105>.
- Tyurkina SI, Minasyan VS, Savenkova MS, Kitaigorodskii AP, Ovechkin NV, Kats TG, Lapshina TA. Treatment and prevention of adenoiditis with bacterial lysates in sickly children. *Children Infections*. 2013;12(1):26–30. (In Russ.) Available at: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/105>.
- Соломай ТВ, Семененко ТА, Ильина НИ. Обоснование стратегии неспецифической иммунопрофилактики активной ВЭБ-инфекции. *Иммунология*. 2021;42(6):686–696. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-686-696>.
- Solomai TV, Semenenko TA, Ilyina NI. Substantiation of the strategy of nonspecific immunoprophylaxis of active EBV infection. *Immunologiya*. 2021;42(6):686–696. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-686-696>.
- Özdaş T, Özdaş S, Babademez MA, Muz SE, Atilla H, Baştımur S et al. Significant association between SCGB1D4 gene polymorphisms and susceptibility to adenoid hypertrophy in a pediatric population. *Türk J Med Sci*. 2017;47(1):201–210. <https://doi.org/10.3906/sag-1512-93>.
- Atilla MH, Özdaş S, Özdaş T, Baştımur S, Muz SE, Öz I, Kurt K et al. Association of Ugrp2 gene polymorphisms with adenoid hypertrophy in the pediatric population. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(5):599–607. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.07.004>.
- Zuo L, He L, Huang A, Liu Y, Zhang A, Wang L et al. Risk factors and antibiotic sensitivity of aerobic bacteria in Chinese children with adenoid hypertrophy. *BMC Pediatrics*. 2022;22(1):553. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03613-7>.
- Kania R, Vironneau P, Dang H, Bercot B, Cambau E, Verillaud B et al. Bacterial biofilm in adenoids of children with chronic otitis media. Part I: a case control study of prevalence of biofilms in adenoids, risk factors and middle ear biofilms. *Acta Otolaryngol*. 2019;139(4):345–350. <https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1571282>.
- Evcimik MF, Dogru M, Cirik AA, Nepesov MI. Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(5):694–697. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.02.017>.
- Dogru M, Evcimik MF, Calim OF. Does adenoid hypertrophy affect disease severity in children with allergic rhinitis? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(1):209–213. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4196-x>.
- Lou Z. Adenoid hypertrophy in children and allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(3):831–832. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4737-y>.
- Лихачев АГ. *Справочник по оториноларингологии*. М.: Медицина; 1967. 326 с.
- Пальчун ВТ, Лучихин ЛА, Магомедов ММ. *Оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 584 с.
- Карпова ЕП, Тулунов ДА, Карнеева ОВ, Поляков ДП. *Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин: клинические рекомендации*. М.; 2021. 49 с. Режим доступа: [http://otolar-centre.ru/images/2022/Clinical/%D0%93%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%82%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D1%8F\\_%D0%B0%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B8%D0%B4%D0%BE%D0%B2.pdf](http://otolar-centre.ru/images/2022/Clinical/%D0%93%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%82%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D1%8F_%D0%B0%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B8%D0%B4%D0%BE%D0%B2.pdf).
- Гарашенко ТИ, Гарашенко МВ, Овечкина НВ, Кац ТГ. 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://pediatrjournal.ru/archive?show=300&section=2498>.
- Garashchenko TI, Garashchenko MV, Ovechkin NV, Kats TG. Clinical and immunological efficacy of Imudon in frequently and long-term ill children with pathology of the lymphopharyngeal ring. *Pediatr – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2009;88(5):98–104. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=300&section=2498>.
- Шахов АВ, Красильникова СВ. 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>.
- Shakhov AV, Krasilnikova SV. Efficiency of topical bacterial lysates in inflammatory diseases of the oral cavity and pharynx. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(7):20–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-114>.
- Долбова СИ, Дмитриева НВ, Ткаченко ТГ, Гудков РА. Эффективность имудона и ИРС-19 для профилактики заболеваний у детей в дошкольных учреждениях. *Педиатрическая фармакология*. 2005;2(5):69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/pwhbtz>.
- Dolbova SI, Dmitrieva NV, Tkachenko TG, Gudkov RA. The effectiveness of Imudon and IRS-19 for the prevention of diseases in children in pre-school institutions. *Pediatric Pharmacology*. 2005;2(5):69. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/pwhbtz>.
- Гарашенко ТИ. Бактериальные лизаты для местного применения в профилактике и лечении хронических аденоидитов у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(1):92–96. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1003>.
- Garashchenko TI. Bacterial lysates for local administration in prevention and treatment of chronic adenoiditis among children. *Current Pediatrics*. 2007;6(1):92–96. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1003>.
- Рязанцев СВ, Тихомирова ИА. Хронические заболевания лор-органов у детей: дифференциальные схемы лечения и профилактики обострений. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(1):125–129. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1049>.
- Ryazantsev SV, Tikhomirova IA. Varied schemes of treatment of chronic diseases of ENT-organs with bacterial lysates in children. *Current Pediatrics*. 2009;8(1):125–129. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1049>.
- Заплатников АЛ, Гирина АА, Бурцева ЕИ, Леписева ИВ, Майкова ИД, Свиницкая ВИ. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(1):50–59. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59>.
- Zaplatnikov AL, Girina AA, Burtseva EI, Lepiseva IV, Maikova ID, Svintitskaya VI et al. Acute, recurrent and recurrent infections of the respiratory tract in children: 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>.
- Савенкова МС. Опыт применения бактериальных лизатов в клинической практике педиатра и оториноларинголога. *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(5):73–77. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/5/030042-46682012518>.
- Savenkova MS. The experience with the application of bacterial lysates in the clinical practice of a pediatrician and otorhinolaryngologist. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;77(5):73–77. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/5/030042-46682012518>.

- <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/5/030042-46682012518>.
22. Гаращенко ТИ, Володарская ВГ. Смесь лизатов бактерий для топического применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(6):109–112. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1203>. Garashchenko TI, Volodarskaya VG. Bacterial lysates mixture for the topical administration in prophylaxis and treatment of chronic tonsillitis in children. A mixture of bacterial lysates for topical use in the prevention and treatment of chronic tonsillitis in children. *Current Pediatrics*. 2009;8(6):10–112. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1203>.
  23. Безрукова ЕВ, Воробейчиков ЕВ, Конусова ВГ, Сосунов АВ, Шамцян ММ, Артюшкин СА, Симбирцев АС. Применение иммунопрепаратов для лечения острого вирусного назофарингита. *Медицинская иммунология*. 2021;23(5):1151–1164. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-EOI-2300>. Bezrukova EV, Vorobeichikov EV, Konusova VG, Sosunov AV, Shamtsyan MM, Artyushkin SA, Simbirtsev AS. The use of immunopreparations for the treatment of acute viral nasopharyngitis. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(5):1151–1164. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-EOI-2300>.
  24. Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Золотова АВ, Степанова ВА. 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 VM, Nikiforova GN, Zolotova AV, Stepanova VA. 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>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Ю. Владимирова  
 Концепция и дизайн исследования – Т.Ю. Владимирова  
 Написание текста – Т.Ю. Владимирова, А.Б. Мартынова  
 Сбор и обработка материала – А.Б. Мартынова  
 Обзор литературы – Т.Ю. Владимирова, А.Б. Мартынова  
 Перевод на английский язык – А.Б. Мартынова  
 Анализ материала – Т.Ю. Владимирова, А.Б. Мартынова  
 Статистическая обработка – Т.Ю. Владимирова, А.Б. Мартынова  
 Редактирование – Т.Ю. Владимирова  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Ю. Владимирова

### Contribution of authors:

Concept of the article – Tatyana Yu. Vladimirova  
 Study concept and design – Tatyana Yu. Vladimirova  
 Text development – Tatyana Yu. Vladimirova, Anastasia B. Martynova  
 Collection and processing of material – Anastasia B. Martynova  
 Literature review – Tatyana Yu. Vladimirova, Anastasia B. Martynova  
 Translation into English – Anastasia B. Martynova  
 Material analysis – Tatyana Yu. Vladimirova, Anastasia B. Martynova  
 Statistical processing – Tatyana Yu. Vladimirova, Anastasia B. Martynova  
 Editing – Tatyana Yu. Vladimirova  
 Approval of the final version of the article – Tatyana Yu. Vladimirova

### Информация об авторах:

**Владимирова Татьяна Юльевна**, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой оториноларингологии имени академика РАН И.Б. Солдатова, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; [t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru](mailto:t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru)  
**Мартынова Анастасия Борисовна**, аспирант кафедры оториноларингологии имени академика РАН И.Б. Солдатова, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, Чапаевская ул., д. 89; [martynova.a.med@yandex.ru](mailto: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](mailto: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](mailto:martynova.a.med@yandex.ru)

# Приоритетный выбор топических антибактериальных препаратов в общепринятой парадигме лечения острого риносинусита

А.А. Кривопапов<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, Krivopalov@list.ru

С.В. Рязанцев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, professor.ryazantsev@mail.ru

В.В. Туриева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1221-7210>, Victoria.turieva00@mail.ru

Л.С. Крашенинникова<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-5208-0800>, bookwoor@mail.ru

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

<sup>3</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

## Резюме

**Введение.** В комплексной терапии острого риносинусита широко используются топические препараты с различным механизмом действия и влияния на основные звенья патогенеза острого инфекционного поражения слизистой оболочки околоносовых пазух. В ряде случаев назначение системных антибактериальных препаратов пациентам с острым бактериальным синуситом необоснованно. В эпоху антибиотикорезистентности важно подходить индивидуально к выбору терапии для каждого пациента. Препараты местного действия с антибактериальным, а также муколитическим и сосудосуживающим эффектами не угнетают мукоцилиарный клиренс, имеют удобную форму выпуска и обеспечивают точность дозирования при каждом применении, что способствует сокращению выраженности жалоб и симптомов и позволяет ускорить исход терапии.

**Цель.** Оценить клиническую эффективность использования в комплексной терапии топического антибиотика аминогликозидной группы в комбинации с препаратом отечественного производства, обладающим сосудосуживающим и муколитическим действием, в лечении острого бактериального риносинусита.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 30 пациентов с верифицированным диагнозом «Острый бактериальный риносинусит средней степени тяжести» в возрасте от 18 до 68 лет, которые были распределены на две группы. Пациенты первой группы (n = 15) в дополнение к комплексному лечению (антибактериальная, антигистаминная и разгрузочная терапия, противовоспалительное и пункционное лечение) использовали препарат, обладающий бактерицидным действием из группы аминогликозидов (Трамицент). Пациенты второй группы (n = 15) дополняли это же лечение препаратом с муколитическим и сосудосуживающим действием (Риностейн®). Эффективность терапии оценивалась по итогам трех визитов к врачу в течение двух недель.

**Результаты.** Отмечена положительная динамика субъективного и объективного статуса пациентов в обеих группах исследования. К 3-му визиту (10–14-е сут.) выраженность клинических проявлений у пациентов, использовавших в качестве дополнительной терапии два препарата – Трамицент и Риностейн®, была в 2 раза ниже, чем при первом визите, по сравнению с группой пациентов, использовавших в качестве дополнительной терапии только Трамицент. Отсутствие жалоб после лечения во 2-й группе отметили 15% обследованных, в 1-й – 10%.

**Выводы.** Топический лекарственный препарат из группы аминогликозидов, содержащий активное вещество фрамицетина сульфат (Трамицент), в виде спрея является безопасным и эффективным средством в комплексной терапии бактериального риносинусита, а его использование в комбинации с препаратом с муколитическим и сосудосуживающим действием (Риностейн®) значительно сокращает сроки лечения и улучшает качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** острый бактериальный риносинусит, топическая антимикробная терапия, бактериальная устойчивость, распыление, мукоцилиарный клиренс

**Для цитирования:** Кривопапов АА, Рязанцев СВ, Туриева ВВ, Крашенинникова ЛС. Приоритетный выбор топических антибактериальных препаратов в общепринятой парадигме лечения острого риносинусита. *Медицинский совет*. 2023;17(19):96–104. <https://doi.org/10.21518/ms2023-410>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Priority choice of topical antibacterial drugs in the commonly accepted paradigm of acute rhinosinusitis treatment

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

Sergey V. Ryazantsev<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, professor.ryazantsev@mail.ru

Victoria V. Turieva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1221-7210>, Victoria.turieva00@mail.ru

Lilia S. Krashenninnikova<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-5208-0800>, bookwoor@mail.ru

<sup>1</sup> Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

<sup>3</sup> South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

## Abstract

**Introduction.** In the complex therapy of acute rhinosinusitis, topical drugs with different mechanisms of action and influence on the main links in the pathogenesis of acute infectious lesions of the mucous membrane of the paranasal sinuses are widely used. Local drugs with antibacterial, as well as mucolytic and vasoconstrictor effects do not inhibit mucociliary clearance, have a convenient release form and ensure dosing accuracy with each use.

**Aim.** Evaluation of the clinical effectiveness of the use in complex therapy of a topical antibiotic of the aminoglycoside group in combination with a drug having vasoconstrictive and mucolytic effects of domestic production in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis.

**Materials and methods.** The study involved 30 patients with a verified diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis of moderate severity aged 18 to 68 years, who were divided into two groups. Patients of the first group (n = 15), in addition to complex treatment (antibacterial, antihistamine and unloading therapy, anti-inflammatory and puncture treatment), used a drug with a bactericidal effect from the group of aminoglycosides (Tramicent). Patients of the second group (n = 15) supplemented the same treatment with a drug with mucolytic and vasoconstrictive action (Rhinostein®). The effectiveness of therapy was evaluated based on the results of three visits to the doctor within two weeks.

**Results.** The positive dynamics of the subjective and objective status of patients in both study groups was noted. By the 3<sup>rd</sup> visit (10–14 days), the severity of clinical manifestations in patients who used two drugs Tramicent and Rhinostein® as additional therapy was 2 times lower than at the first visit compared with the group of patients who used only Tramicent as additional therapy. The absence of complaints after treatment in the 2<sup>nd</sup> group was noted by 15% of the examined, in the 1<sup>st</sup> – 10%.

**Conclusions.** Topical drug from the group of aminoglycosides containing the active substance framycetin sulfate (Tramicent) in the form of a spray is a safe and effective remedy in the complex therapy of bacterial rhinosinusitis, and its use in combination with the drug mucolytic and vasoconstrictive action (Rhinostein®) significantly reduces the duration of treatment and improves the quality of life of patients.

**Keywords:** acute bacterial rhinosinusitis, bacterial resistance, topical antimicrobial therapy, spraying, mucociliary clearance

**For citation:** Krivopalov AA, Ryazantsev SV, Turieva VV, Krashenninnikova LS. Priority choice of topical antibacterial drugs in the commonly accepted paradigm of acute rhinosinusitis treatment. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(19):96–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-410>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Выступая в апреле этого года на XII Петербургском форуме оториноларингологов России, президент Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов Ю.К. Янов акцентировал внимание о необходимости дальнейших разработок и использования конкурентоспособных лекарственных препаратов отечественного производства в лечении лор-заболеваний. В этом контексте актуальным вопросом является реабилитация пациентов с острым риносинуситом (ОРС). По определению, ОРС представляет собой воспалительное заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух продолжительностью до 12 нед., которое значительно ухудшает качество жизни пациентов [1–3]. По среднестатистическим данным, более 10 млн человек в РФ переносят ОРС в год, а количество госпитализаций пациентов на стационарное лечение достигает от 15 до 36% [4, 5]. Эпидемиологические показатели распространенности ОРС в общей популяции, по данным европейских ученых, за последние десять лет варьируются и достигают 15% [1, 6, 7]. В ранее проведенных исследованиях отмечено, что острые бактериальные риносинуситы, в этиологии которых была вирусная контаминация, имеют очень высокую частоту заболеваемости – от двух до пяти эпизодов на человека в год [8, 9]. У детей заболеваемость

может быть в четыре раза выше [9, 10]. Отмечено, что 0,5–2% всех риносинуситов, вызванных вирусными инфекциями, переходят в бактериальные, хотя недавние исследования показали, что этот показатель намного выше [11, 12].

По тяжести течения ОРС в предложенных классификациях европейских рекомендаций по лечению риносинусита и назальных полипов (EPOS 2020) предложено разделять на легкую, среднетяжелую и тяжелую формы. В этих же классификациях предлагают выделять по этиологическим факторам вирусный ОРС, поствирусный ОРС, или затянувшийся, и бактериальный риносинуситы [1]. При этом основными клиническими критериями бактериального ОРС выделяются не менее двух симптомов: локализованная в проекции синуса боль, ринорея, лихорадка  $\geq 38^\circ\text{C}$ , повышение СРБ/СОЭ [13]. Доминирующей флорой представлены биопленкообразующие *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (до 50% всех случаев), что может привести к стойкости и тяжести течения хронического риносинусита и неэффективности лечения антибиотиками [14; 15, с. 65–66; 16, 17]. Важно отметить, что у иммунокомпрометированных пациентов, за счет снижения иммунологической резистентности слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), представитель нормальной микрофлоры – золотистый стафилококк может приобретать патогенные свойства, активироваться

гемофильная палочка и моракселла катаралис, атипичная флора (хламидии, факультативно-анаэробная микрофлора, плесневые грибы и т. д.) до 10% и более [18–20]. Наряду с бактериальной контаминацией, значительную роль в патогенезе ОРС играет угнетение мукоцилиарного клиренса, приводящее к мукостазу и нарушению элиминации экзогенных патогенов [21–23]. Важную роль приобретают гемодинамические нарушения в воспаленной ткани, провоцирующие стойкий отек, изменение pH баланса, усиление окислительного стресса и других биохимических конформаций [24–28].

Золотым стандартом диагностики острых бактериальных риносинуситов продолжают оставаться пункция верхнечелюстных пазух и бактериологический посев с идентификацией и определением чувствительности микроорганизмов [26]. Было продемонстрировано, что культура секрета среднего носового хода, полученная при эндоскопической визуализации, обладает сходной специфичностью и чувствительностью. Однако получение результата посева занимает несколько дней, и в остром течении малоэффективно [29]. Именно поэтому назначение системных антибактериальных препаратов в ряде случаев несет необоснованный характер, а в эпоху антибиотикорезистентности данная тема является наиболее актуальной.

Высокая распространенность полирезистентных бактерий серьезно ограничивает применение антибиотиков в последние годы. Кроме того, системная антибиотикотерапия, помимо ее недостаточной концентрации для уничтожения бактерий в синоназальной биопленке, часто вызывает токсичность, устойчивость к антибиотикам и влияние на естественную микробиоту у пациентов. Таким образом, при лечении бактериальной биопленки у пациентов с ХРС особое внимание уделяется поиску альтернативных терапевтических вариантов вместо системной антибиотикотерапии. Использование местной антибактериальной терапии и синусных стентов, выделяющих антибиотики, которые индуцируют более высокую концентрацию антибиотика и уменьшают побочные эффекты, может быть полезным [30–32].

В комплексной терапии ОРС широко используются топические препараты с различными механизмами действия, в т. ч. антибактериальными. При этом к ним предъявляется ряд требований, таких как хорошая комплаентность, широкий спектр антимикробного действия с минимальным системным эффектом [30]. Препараты местного действия с антибактериальным, а также муколитическим и сосудосуживающим действием не должны угнетать мукоцилиарный клиренс, иметь удобную форму выпуска и обеспечивать точность дозирования при каждом применении. Данные требования реализованы в лекарственных формах в виде дозированных спреев, таких как Риностейн® и Трамицент. В отличие от большинства спреев из аналогичных фармакологических групп, Трамицент и Риностейн® создают обширную площадь распыляемого мелкодисперсного облака под давлением, что позволяет легко попасть в труднодоступные анатомические полости носа и ОНП [33–35].

Хорошо известно, что топические препараты обладают меньшими побочными эффектами и обеспечивают большую концентрацию действующего вещества непосредственно в очаге воспаления. В аспекте лечения острого бактериального риносинусита желаемое терапевтическое воздействие могут оказывать топические аэрозольные препараты с антибактериальным действием [36]. Одним из таких препаратов является препарат Трамицент (ООО «Гротекс», Россия), в состав которого входит антибиотик из группы аминогликозидов, фрамицетин сульфат, в дозировке 12,5 мг (8000 ЕД). Уникальными характеристиками являются: высокое бактерицидное воздействие на микробную контаминацию, низкий уровень системной абсорбции, точное дозирование и создание достаточного распыляемого лекарственного облака, удобное применение, отсутствие системного действия, возможность использования в любой возрастной категории [37]. Важной составляющей препарата является возможность ингибирования процесса формирования бактериальных пленок с ранних стадий развития ОРС [38]. Другим конкурентным преимуществом препарата является способность проникать через биопленки и непосредственно оказывать бактерицидное действие [39].

Согласно инструкции, детям необходимо применять препарат по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 3 раза в сутки, а взрослым – по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 4–6 раз [34, 40, 41]. Длительность лечения не должна превышать 7 дней. Оптимально подобранная дозировка фрамицетина сульфата аминогликозидной группы в дозировке 12,5 мг позволяет достаточно эффективно проявлять бактерицидное действие против большинства грамотрицательных и грамположительных бактерий, наиболее часто высевающихся при ОРС микроорганизмах, таких как *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp.*, в т. ч. некоторых штаммов *Streptococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.* и т. д., а также многих других, устойчивых к антибиотикам бактерий [41]. При этом важным аспектом являются способы доставки лекарственного препарата к очагу инфекции. Существует несколько способов в виде инсуффляций, инстилляций, промываний, интраназальных капель, к наиболее эффективным из которых относится Трамицент назальный спрей. Поскольку указанный препарат имеет особое дозирующее устройство, позволяющее точно дозировать препарат и доставлять его во все отделы полости носа, актуальным представляется проанализировать его эффективность, безопасность и остальные конкурентоспособные качества в комплексной терапии острого бактериального риносинусита средней тяжести отдельно и в комбинации с препаратом, обладающим муколитическим и сосудосуживающим действием. Востребованность комбинированного использования диктуется особенностями патогенеза ОРС. Известно, что патогенетическое течение инфекционного воспаления, в т. ч. и при ОРС, сопровождается венозным стазом и отеком слизистой оболочки полости носа, последующим диапедезом, транссудацией и гиперпродукцией

секретирующих желез. Одновременно нарушение двигательной активности ресничек, вследствие изменения локальной температуры, pH, окислительных процессов, повышения активных форм кислорода, иммуноглобулинов и т. д., приводит к сгущению назального отделяемого и нарушению мукоцилиарного клиренса [42–44]. Это, в свою очередь, как дополнение противомикробной терапии предопределяет необходимость использования мукоактивных средств, например российского препарата Риностейн® (ООО «Гротекс», Россия), в состав которого входят ацетилцистеин, туаминогептан и натрия гиалуронат. Комбинация ацетилцистеина, туаминогептана и натрия гиалуроната является уникальной на российском фармацевтическом рынке. Так, ацетилцистеин проявляет выраженную муколитическую активность, основным механизмом которого заключается в разрыве гликопротеиновых дисульфидных связей в назальной слизи за счет наличия свободной сульфгидрильной группы, результатом которого является разжижение густого секрета. Второй симпатомиметический амин – туаминогептана сульфат, входящий в состав препарата Риностейн®, проявляет сосудосуживающее действие без системных воздействий. В отличие от всех представленных на российском рынке препаратов с ацетилцистеином и туаминогептаном, Риностейн® содержит гиалуроновую кислоту, которая стимулирует движение ресничек, улучшая мукоцилиарный клиренс, увлажняет и защищает слизистую оболочку полости носа, обладает противовоспалительными свойствами, а также усиливает действие ацетилцистеина и туаминогептана. В этом контексте использование в комплексной терапии ОРС отечественных препаратов Риностейн® и Трамицент может сократить сроки лечения и значительно улучшить качество жизни пациентов.

**Цель** – провести оценку клинической эффективности использования в комплексной терапии топического антибиотика аминогликозидной группы в комбинации с препаратом отечественного производства, обладающим сосудосуживающим и выраженным муколитическим действием, в лечении острого бактериального риносинусита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено сравнительное проспективное исследование, в котором приняло участие 30 пациентов с верифицированным диагнозом острого бактериального риносинусита с клиническим течением средней степени тяжести в возрасте от 18 до 68 лет, которые были распределены на две группы по 15 человек. Все пациенты в дополнение к комплексной терапии использовали топические препараты отечественного производства в виде спрея с различными механизмами действия. Пациенты первой группы использовали только один препарат, обладающий бактерицидным действием, – Трамицент из группы аминогликозидов (активное вещество – фрамицетина сульфат 12,5 мг (8000 ЕД)), а пациенты во второй группе дополняли лечение препаратом Риностейн®. В состав препарата Риностейн® входят симпатомиметический амин – туаминогептана сульфат, вызывающий

сосудосуживающий эффект, ацетилцистеин, проявляющий муколитическую активность, и натрия гиалуронат, усиливающий действие основных компонентов. Оба препарата выпускаются в виде спрея российской фармацевтической компанией ООО «Гротекс»; в официальной инструкции прописана возможность использования в составе комбинированной терапии при лечении воспалительных заболеваний ВДП, в т. ч. риниты, ринофарингиты, синуситы.

Эффективность терапии оценивалась результатами трех визитов к врачу в течение двух недель: 1-й визит (скрининг и включение в исследование); 2-й визит (5–7-е сут.); 3-й визит (10–14-е сут.). Оценка жалоб и их выраженность проводилась по 10-балльной ВАШ самими пациентами. Степень выраженности симптомов: слабость, недомогание, цефалгии и локализованные боли, затруднение дыхания, дизосмии, ринорея, постназальный синдром (postnasal drip) и оценка качества жизни отмечалась от 0 – очень хорошо до 10 – очень плохо.

Оториноларингологом проводилась балльная (от 0 до 3 баллов) оценка клинического состояния пациентов с ОРС. Учитывалась степень назальной обструкции, выраженность отека и цвет слизистой оболочки полости носа, количество ринореи и ее характер, симптомы общей интоксикации и результаты термометрии тела.

Методом телевизионной микроскопии препаратов проводилось исследование состояния мукоцилиарного транспорта, частоты биения ресничек и их процентное содержание с математической программной обработкой.

Эффективность использования в комплексной терапии ОРС указанных препаратов оценивалась на основании сравнения клинических и лабораторных показателей. Оценка безопасности использования препаратов проводилась регистрацией нежелательных явлений по трем степеням – легкие, умеренно выраженные и тяжелые.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Проведен количественный анализ с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 22, клинического наблюдения и оценка полученных баллов из дневников пациента, также рассматривались категориальные данные в виде долей и частот (%). Количественные данные выражены в виде медианы (Me) и 25%-го и 75%-го квартилей [Q25%; Q75%], т. к. не соответствовали анализу квантильных диаграмм и распределению по критерию Шапиро – Уилка.

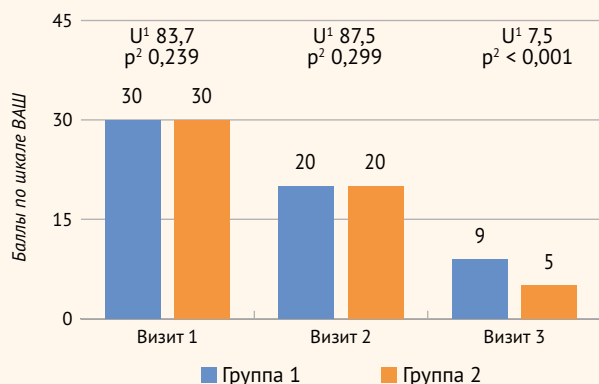
При анализе различий в объективный и субъективный статус на этапах лечения использовали непараметрические критерии  $\chi^2_{(2)}$  Фридмана с уровнем критической значимости 0,05. Для определения времени достижения лечебного эффекта в группах проводили множественные апостериорные попарные сравнения балльных показателей дневников пациентов (post hoc-анализ) непараметрическими U-критерием Манна – Уитни, Z-критерием. Таким образом, критический уровень, с учетом поправки Бонферрони, 3 визитов к оториноларингологу составлял 0,017.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты соблюдали протоколы исследования. По завершении наблюдения были зафиксированы хорошая переносимость терапии и отсутствие нежелательных эффектов, результатом чего стал отмеченный удовлетворительный комплаенс. В динамике клинического течения и жалоб пациентов с ОРС был достигнут положительный статистически значимый результат, который отражен на *рис. 1, 2*. По данным апостериорного попарного сравнения балльных показателей по ВАШ, повторного анализа жалоб и, соответственно, визита к оториноларингологу была выявлена равномерная положительная динамика начиная со 2-го визита в обеих группах пациентов. Попарное групповое сравнение жалоб по ВАШ показало статистически значимое снижение выраженности симптомов заболевания на 3-м визите в группе 2 (добавление к

● **Рисунок 1.** Результаты сравнительного анализа жалоб пациентов по ВАШ в динамике на фоне лечения и между группами пациентов

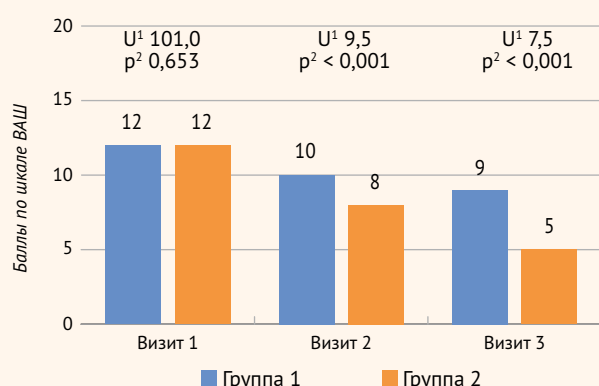
● **Figure 1.** Results of a comparative analysis of patients' complaints according to VAS in dynamics during treatment and between groups of patients



Примечания: ¹ значение U-критерия Манна – Уитни; ² достигнутый уровень значимости (p) для U-критерия Манна – Уитни (с учетом поправки Бонферрони = 0,017).

● **Рисунок 2.** Результаты сравнительного анализа объективного клинического статуса пациентов в баллах на фоне лечения и между группами пациентов

● **Figure 2.** Results of a comparative analysis of the objective clinical status of patients in points during treatment and between groups of patients



Примечание: ¹ значение U-критерия Манна – Уитни; ² достигнутый уровень значимости (p) для U-критерия Манна – Уитни (с учетом поправки Бонферрони = 0,017).

стандартной терапии препаратов Риностейн® и Трамицент) ( $U = 7,5$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0,001$ ) (*рис. 1, 2*).

Проведенная оценка динамического сравнения результатов лечения пациентов (субъективный статус) с ОРС в балльных суммированных показателях из дневников пациентов продемонстрировала статистически значимое уменьшение клинических проявлений ОРС в обеих группах на этапах лечения, но более выраженная динамика к 3-му визиту была зафиксирована в группе 2 (*табл.*).

Интересным представляется зависимость функции мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа от комбинированного применения препаратов (спрей назального для местного применения у пациентов с ОРС). Здесь проведенный статистический анализ частоты (Гц) биения ресничек (ЧБР) мерцательного эпителия, полученных с использованием браш-биопсии, биопрепаратов слизистой оболочки полости носа, позволил распределить частотные характеристики частот биения ресничек на классы: 1-й – 0,65–3,46 Гц; 2-й – 6,26–9,31 Гц; 3-й – 10,66–12,12 Гц; 4-й – 12,46–13,15 Гц; 5-й 13,45–14,69 Гц.

Активность биения ресничек мерцательного эпителия пациентов с острым риносинуситом до лечения ( $n = 30$ ) и в группах лечения с разбивкой по классам представлена на *рис. 3*.

До лечения ( $n = 30$ ) средние показатели ЧБР были ниже среднего с разбросом от  $2,64 \pm 1,0$  до  $11,43 \pm 2,25$  Гц. Из общих показателей значимая часть (81,4%) биения ресничек относится к 1-му и 2-му классам. Другими словами, у всех пациентов до начала лечения выявлено снижение ЧБР, что связано с инфекционным процессом.

В группе 1: стандартное лечение, согласно клиническим рекомендациям ОРС, с использованием препарата Трамицент (спрей для местного применения назальный); средняя частота биения ресничек при втором визите

● **Таблица.** Сравнительный анализ жалоб пациентов по ВАШ на фоне лечения

● **Table.** Comparative analysis of patients' complaints on VAS during treatment

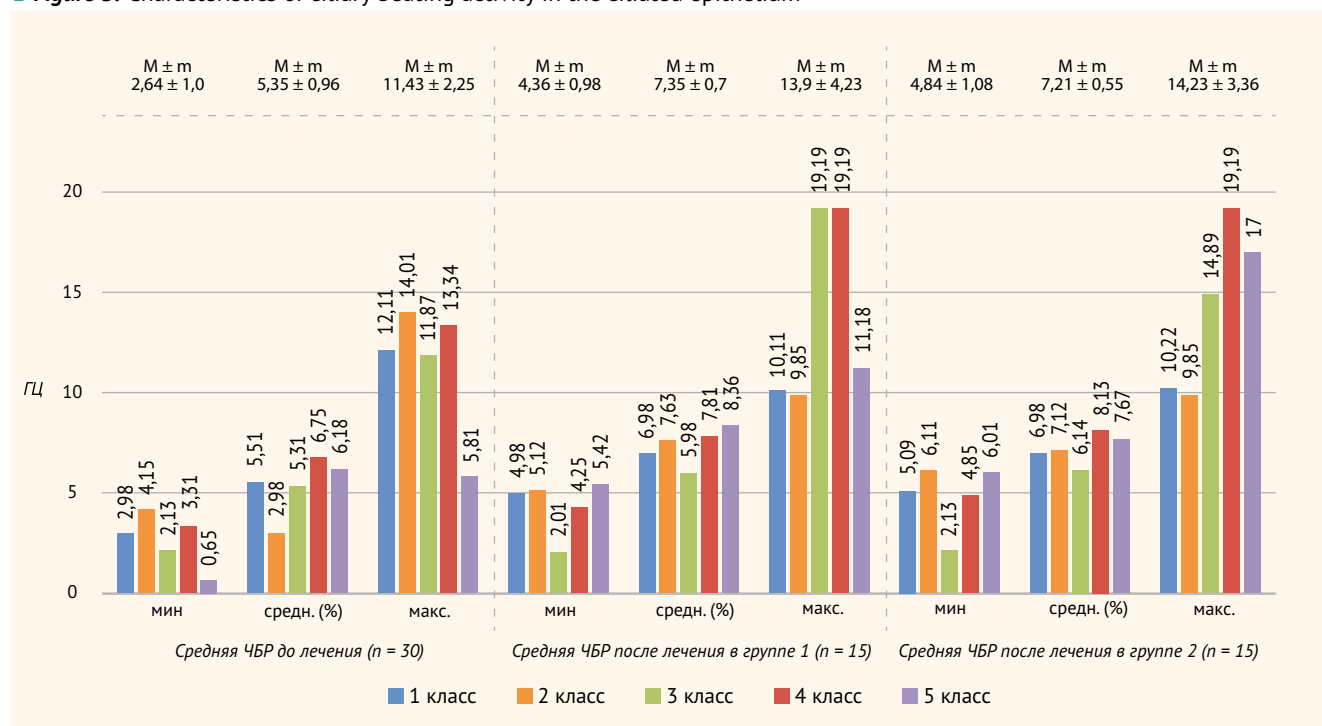
| Дни болезни | Ме [Q 25%; Q 75%] суммы баллов из дневника клинического наблюдения |             | Статистические критерии |       |
|-------------|--------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------|-------|
|             | Группа 1                                                           | Группа 2    | U¹                      | p²    |
| 1           | 30 [21; 32]                                                        | 33 [29; 43] | 98,0                    | 0,567 |
| 2           | 28 [19; 30]                                                        | 33 [26; 41] | 98,5                    | 0,567 |
| 3           | 23 [18; 30]                                                        | 28 [25; 32] | 94,5                    | 0,461 |
| 4           | 22 [19; 28]                                                        | 25 [19; 28] | 88,0                    | 0,325 |
| 5           | 20 [16; 28]                                                        | 20 [16; 24] | 100,5                   | 0,624 |
| 6           | 20 [15; 29]                                                        | 16 [14; 21] | 90,0                    | 0,367 |
| 7           | 19 [14; 28]                                                        | 13 [10; 15] | 80,5                    | 0,187 |
|             | 39,9                                                               | 87,7        | $\chi^2_{(2)}$ *        |       |
|             | <<0,001                                                            | <<0,001     | p°                      |       |

Примечание: ¹ значение U-критерия Манна – Уитни; ² достигнутый уровень значимости (p) для U-критерия Манна – Уитни (с учетом поправки Бонферрони = 0,017);

\* значение критерия Фридмана для повторных наблюдений  $\chi^2_{(2)}$ ; ° значение достигнутого уровня значимости (p) для критерия Фридмана.

● **Рисунок 3.** Характеристика активности биения ресничек мерцательного эпителия

● **Figure 3.** Characteristics of ciliary beating activity in the ciliated epithelium



Примечание: ошибка среднего арифметического  $M \pm m$ .

к лор-специалисту (5–7-е сут.) увеличивалась до  $7,21 \pm 0,55$  Гц. При этом констатирован разброс частот от  $4,84 \pm 1,08$  до  $14,23 \pm 3,36$  Гц. На фоне терапии с использованием препарата Трамицент отмечено расширение диапазона частот по классам и повышение ЧБР до 68,87% Гц в диапазоне средних и высоких частот (3–5-й классы). В то же время доля частот низкого, 1-го класса, (диапазон 0,65–3,46 Гц) в группе 2 (контрольная) была статистически значимо выше в сравнении с группой 1.

В группе 2: стандартное лечение острого риносинусита с использованием препарата Трамицент в комбинации с препаратом Риностейн®; при втором визите к ЛОР-специалисту (5–7-е сут. от начала лечения) зарегистрирован рост средней частоты биения ресничек до  $7,35 \pm 0,7$  Гц. Разброс частот также расширился от  $4,36 \pm 0,98$  до  $13,9 \pm 4,23$  Гц. На фоне общепринятой терапии и комбинированного применения препаратов определялось выраженное расширение распределения диапазона частот по классам с увеличением средней частоты биения, и большая часть ресничек (72,74%) двигалась в диапазоне средних и высоких частот (3–5-й классы).

Таким образом, проведенный анализ активности реснитчатого аппарата слизистой оболочки полости носа у пациентов с ОРС показал существенное угнетение мукоцилиарного транспорта на фоне острого риносинусита средней степени тяжести с преобладанием частот 1-го класса (низкие). В то же время на фоне стандартной терапии + Трамицент и стандартной терапии + Риностейн® + Трамицент отмечена положительная динамика мукоцилиарной активности реснитчатого эпителия. Увеличилась средняя частота биения ресничек, расширился диапазон частот, распределение классов активности реснитчатого

эпителия сместилось в сторону среднего и быстрого классов. Во 2-й группе динамика восстановления мукоцилиарной активности была более выражена, что проявилось статистически значимым различием частоты медленной (1-й класс) активности ресничек. В отличие от группы сравнения комбинация «Риностейн® и Трамицент» в добавление к общепринятой терапии продемонстрировала статистически значимое повышение ЧБР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированное применение топических лекарственных препаратов в виде спрея, обладающего бактерицидным действием, из группы аминогликозидов (активное вещество – фрамицетин сульфат в дозировке 12,5 мг (8000 ЕД)) отечественного производства Трамицент с дозированным распылением, и препарата Риностейн® с уникальным муколитическим и сосудосуживающим действием без системного эффекта, включенных в комплексную терапию ОРС со средней степенью тяжести течения, продемонстрировало хорошую клиническую эффективность. В проведенных исследованиях положительный противовоспалительный эффект сохранялся за все время наблюдения, нежелательных явлений выявлено не было.

Сравнительный анализ эффективности лечения в двух группах наблюдения (1-я группа – использование стандартной терапии и местной топической терапии препаратом Трамицент, 2-я группа – Риностейн® + Трамицент) с использованием оценки субъективного и объективного статуса пациентов, а также клинической оценки полученных результатов в динамике показал стабильную

положительную динамику в обеих группах, однако в группе 2 отмечена более выраженная динамика. В то же время при проведении сравнительной субъективной оценки жалоб пациентов отмечены статистически значимые различия в группах к концу второй недели лечения в пользу пациентов в группе 2. Интенсивность жалоб больных была менее выражена во 2-й группе (стандартная терапия + Риностейн® + Трамицент).

Сравнительная межгрупповая оценка балльных показателей объективного статуса пациентов имела наиболее статистически значимую положительную динамику во 2-й группе (стандартная терапия + Риностейн® + Трамицент при втором и третьем визитах к лор-специалисту).

Анализ характеристик ЧБР мерцательного эпителия при прижизненной биомикроскопии из слизистой оболочки полости носа у пациентов выявил угнетение

двигательной активности в обеих группах до лечения. После проведенной терапии следует отметить, что Трамицент не оказывает негативного влияния на активность мукоцилиарного транспорта, однако добавление к стандартной терапии комбинации «Риностейн® + Трамицент» усиливает активность мукоцилиарного транспорта, что способствует снижению выраженности симптомов и ускорению выздоровлению при ОРС.

Таким образом, результаты, полученные в ходе наблюдательного исследования, позволяют рекомендовать пациентам с острым бактериальным риносинуситом к стандартной терапии сразу два топических препарата – Риностейн® + Трамицент.



Поступила / Received 03.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2023

Принята в печать / Accepted 12.10.2023

## Список литературы / References

- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. S29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Stjärne P, Odeback P, Ställberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Prim Care Respir J*. 2012;21(2):174–179. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2012.00011>.
- Кривопалов АА. Риносинусит: классификация, эпидемиология, этиология и лечение. *Медицинский совет*. 2016;(6):22–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-22-25>.
- Krivopalov AA. Rhinosinusitis: classification, epidemiology, etiology and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(6):22–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-22-25>.
- Савлевич ЕЛ, Козлов ВС, Фариков СЭ. Анализ современных схем диагностики и лечения острого риносинусита по данным амбулаторной службы поликлиник Управления делами Президента РФ. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(4):51–57. <https://doi.org/10.17116/otorino20208504151>.
- Savlevich EL, Kozlov VS, Farikov SE. Analysis of current diagnostic and treatment approaches for acute rhinosinusitis according polyclinics data of the outpatient service of Administrative Directorate of the President of the Russian Federation. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;85(4):51–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208504151>.
- Зырянова КС, Коркмазов МЮ, Дубинец ИД. Роль элиминационно-ирригационной терапии в лечении и профилактике заболеваний лор-органов у детей. *Детская оториноларингология*. 2013;(3):27–29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wljzjh>.
- Zyryanova KS, Korkmazov MYu, Dubinets ID. 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://elibrary.ru/wljzjh>.
- 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;23:3–298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22764607>.
- Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratnanich S, Vicente G, Xu G et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*. 2011;49(3):264–271. <https://doi.org/10.4193/Rhino10.169>.
- Turner RB. Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78(6):531–540. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62133-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62133-9).
- Bachert C, Hormann K, Mosges 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>.
- Карпищенко СА, Лавренова ГВ, Шахназаров АЭ, Муратова ЕИ. Острые и хронические риносинуситы: дополнительные возможности консервативной терапии. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(4):62–68. Режим доступа: <https://elibrary.ru/bopfpyr>.
- Karpishchenko SA, Lavrenova GV, Shakhnazarov AE, Muratova EI. Acute and chronic rhinosinusitis: additional possibilities of conservative therapy. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(4):62–68. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/bopfpyr>.
- 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>.
- Талибов АХ, Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Кривопалов АА, Гришаев НВ. Персонализированный подход к повышению качества жизни и психофизической готовности спортсменов-гиревиков коррекцией сенсорных и вазомоторных расстройств лор-органов. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(4):29–41. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/personifitsirovanny-podhod-k-povysheniyu-kachestva-zhizni-i-psihofizicheskoy-gotovnosti-sportsmenov-girevikov-korreksiyey?ysclid=loeb6sdy1m37396143>.
- Talibov AKh, Korkmazov MYu, Lengina MA, Krivopalov AA, Grishaev NV. 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*. 2021;21(4):29–41. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/personifitsirovanny-podhod-k-povysheniyu-kachestva-zhizni-i-psihofizicheskoy-gotovnosti-sportsmenov-girevikov-korreksiyey?ysclid=loeb6sdy1m37396143>.
- 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>.
- Кунельская НЛ, Туровский АБ, Лучшева ЮВ, Хамзалиева РБ, Изотова ГН. 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 NL, Turovsky AB, Luchsheva YuV, Khamzalieva RB, Izotova GN. The role of topical antibiotics in the treatment of diseases accompanied by nasopharyngeal symptoms. *Lechebnoe Delo*. 2018;(1):60–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-11984>.
- Кокорина ВЭ. Анализ результатов возможности местной терапии острых риносинуситов как осложнений гриппа H1N1 у часто болеющих детей. В: *Материалы VII Петербургского форума оториноларингологов России, Санкт-Петербург, 25–27 апреля 2018 г.* СПб.; 2018. 332 с. Режим доступа: <https://isofra.ru/analiz-rezultatov-vozmozhnosti-mestnoj-terapii-ostryh-rinosinitov-kak-oslozhenij-grippa-h1n1-u-chasto-boleyushhih-detej/?ysclid=loebc888si711029405>.
- Коркмазов МЮ, Зырянова КС, Белошангин АС. 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 MY, Zyryanova KS, Beloshangin AS. 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>.
- Huang Y, Qin F, Li S, Yin J, Hu L, Zheng S et al. The mechanisms of biofilm antibiotic resistance in chronic rhinosinusitis: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(49):e32168. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032168>.
- van Cauwenberge P, Ingels K. Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. *Acta Otolaryngol*. 1996;116(2):316–321. <https://doi.org/10.3109/00016489609137849>.
- Коркмазов МЮ, Дубинец ИД, Ленгина МА, Коркмазов АМ, Корнова НВ, Рябенко ЮИ. 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 MY, Dubinets ID, Lengina MA, Korkmazov AM, Kornova NV, Ryabenko YI. 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>.
20. Ленгина МА, Кормазов МЮ, Синицкий АИ. Биохимические показатели оксидативного стресса слизистой оболочки полости носа при риносептопластике и возможности их коррекции. *Российская оториноларингология*. 2012;(6):96–100. Режим доступа: <https://elibrary.ru/pmyrab>. Lengina MA, Korkmazov MYu, Sinitsky AI. Nose oksidativnogo's biochemical indicators of the stress of the mucous membrane of the cavity at rinosseptoplastika and possibility of their correction. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2012;(6):96–100. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/pmyrab>.
  21. Кормазов МЮ, Ленгина МА, Дубинец ИД, Кормазов АМ, Смирнов АА. 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 MYu, Lengina MA, Dubinets ID, Korkmazov AM, Smirnov AA. 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>.
  22. Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, Lee JT, Parikh SR, Pena M et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151(4):542–553. <https://doi.org/10.1177/0194599814549302>.
  23. Дубинец ИД, Кормазов МЮ, Синицкий АИ, Учаев ДА, Ангелович МС. 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>. Dubinets ID, Korkmazov MYu, Sinitsky AI, Uchaev DA, Angelovich MS. 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>.
  24. Дубинец ИД, Кормазов МЮ, Синицкий АИ, Даньшова ЕИ, Скирипичников ИН, Мокина МВ, Мирзагаалиев ДМ. 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>. Dubinets ID, Korkmazov MYu, Sinitsky AI, Danshova EI, Skirpichnikov IN, Mokina MV, Mirzagaliyev DM. 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>.
  25. Кормазов МЮ, Ленгина МА. Необходимость дополнительных методов реабилитации больных с кохлео-вестибулярной дисфункцией. *Вестник оториноларингологии*. 2012;(55):76–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ynycbq>. Korkmazov MYu, Lengina MA. The need for additional methods of rehabilitation of patients with cochleo-vestibular dysfunction. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;(55):76–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ynycbq>.
  26. Benninger MS, Appelbaum PC, Denny JC, Osguthorpe DJ, Stankiewicz JA. Maxillary sinus puncture and culture in the diagnosis of acute rhinosinusitis: the case for pursuing alternative culture methods. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127(1):7–12. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.124847>.
  27. Кормазов МЮ, Ангелович МС, Ленгина МА, Ястремский АП. 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 MYu, Angelovich MS, Lengina MA, Yastremsky AP. 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>.
  28. Васильев ИС, Васильев СА, Абушкин ИА, Денис АГ, Судейкина ОА, Лапин ВО и др. Ангиогенез (литературный обзор). *Человек. Спорт. Медицина*. 2017;17(1):36–45. <https://doi.org/10.14529/hsm170104>. Vasiliev IS, Vasiliev SA, Abushkin IA, Denis AG, Sudeikina OA, Lapin VO et al. Angiogenesis: literature review. *Human. Sport. Medicine*. 2017;17(1):36–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm170104>.
  29. Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, Hadley JA, Ahmad N. Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(1):3–9. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.10.010>.
  30. Shariati A, Vesal S, Khoshbayan A, Goudarzi P, Darban-Sarokhalil D, Razavi S et al. Novel strategies for inhibition of bacterial biofilm in chronic rhinosinusitis. *J Appl Microbiol*. 2022;132(4):2531–2546. <https://doi.org/10.1111/jam.15398>.
  31. Гизингер О, Шчетинин С, Кормазов М, Никушкина К. Озонированное масло в комплексной терапии хронического аденоидита у детей. *Врач*. 2015;(7):56–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/uuyovav>. Gizinger O, Shchetinin S, Korkmazov M, Nikushkina K. Ozonated oil in the combination therapy of adenoiditis in children. *Vrach*. 2015;(7):56–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/uuyovav>.
  32. Васильев ВС, Васильев ЮС, Васильев СА, Васильев ИС, Карпов ИА. Возможности использования инъекционной аутоототрансплантации жировой ткани в контурной пластике посттравматических и послеоперационных дефектов лица. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2014;(4):42–50. Режим доступа: <http://elbib.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=308324&ysclid=loem8ocg70605110395>. Vasiliev VS, Vasiliev YuS, Vasiliev SA, Vasiliev IS, Karpov IA. Possibilities of using injection autotransplantation of adipose tissue in contour plastic surgery of post-traumatic and postoperative facial defects. *Annaly Plasticheskoy, Rekonstruktivnoy i Ehsteticheskoy Khirurgii*. 2014;(4):42–50. (In Russ.) Available at: <http://elbib.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=308324&ysclid=loem8ocg70605110395>.
  33. Свистушкин ВМ, Синьков ЭВ. 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 VM, Sinkov EV. 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>.
  34. Рязанцев СВ, Кривопапов АА, Еремин СА, Шамкина ПА. Топическая антибактериальная терапия в лечении воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и профилактики осложнений. *ПМЖ*. 2019;8(1):55–59. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya\\_antibakterialnaya\\_terapiya\\_v\\_lechenii\\_vospalitelnyh\\_zabolevaniy\\_polosti\\_nosa\\_okolonosovyh\\_pazuh\\_i\\_profilaktike\\_oslozhneniy](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_v_lechenii_vospalitelnyh_zabolevaniy_polosti_nosa_okolonosovyh_pazuh_i_profilaktike_oslozhneniy). Ryzantsev SV, Krivopalov AA, Eremin SA, Shamkina PA. Topical antibacterial therapy in the inflammatory diseases treatment of the nasal cavity, paranasal sinuses, and complications prevention. *PMJ*. 2019;8(1):55–59. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya\\_antibakterialnaya\\_terapiya\\_v\\_lechenii\\_vospalitelnyh\\_zabolevaniy\\_polosti\\_nosa\\_okolonosovyh\\_pazuh\\_i\\_profilaktike\\_oslozhneniy](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_v_lechenii_vospalitelnyh_zabolevaniy_polosti_nosa_okolonosovyh_pazuh_i_profilaktike_oslozhneniy).
  35. Кормазов МЮ, Ленгина МА, Кормазов АМ, Корнова НВ, Белошангин АС. Лечение и профилактика различных форм ларингита на фоне острых респираторных инфекций. *Медицинский совет*. 2022;16(8):79–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87>. Korkmazov MYu, Lengina MA, Korkmazov AM, Kornova NV, Beloshangin AS. Treatment and prevention of various forms of laryngitis on the background of acute respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(8):79–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87>.
  36. Синьков ЭВ, Никифорова ГН, Козлова ЛА. 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>. Sinkov EV, Nikiforova GN, Kozlova LA. Local antibacterial therapy in patients with diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses, including against the background of cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(7):182–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-053>.
  37. Радциг ЕЮ, Злобина НВ. Топические антибиотики в лечении острого аденоидита у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2015;94(5):96–100. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/topicheskie-antibiotiki-v-lechenii-ostrogo-adenoidita-u-detej/viewer>. Radtsig EYu, Zlobina NV. Topical antibiotics in acute adenoiditis treatment in children. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2015;94(5):96–100. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/topicheskie-antibiotiki-v-lechenii-ostrogo-adenoidita-u-detej/viewer>.
  38. Чучалин АГ, Белоусова ЮБ, Яснецова ВВ. *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)*. Вып. XII. М.: Эхо; 2011. 587 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/doc/ISBN9785970448366-PRIL003/-esf2k2z11-tabrel-mode-pgs.html>. Chuchalin AG, Belousova YB, Yasnecova VB. *Federalnoye rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarnykh sredstv (formulyarnaya sistema)*. Вып. XII. М.: Эхо; 2011. 587 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/doc/ISBN9785970448366-PRIL003/-esf2k2z11-tabrel-mode-pgs.html>.
  39. Karpishchenko SA, Aleksandrov AN, Sopko ON, Arustamyan IG. Conservative treatment of snoring and obstructive sleep apnea based on correction of nasal obstruction. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016;22(2):27–29. Available at: <https://elibrary.ru/trfqon>.
  40. Рязанцев СВ, Кривопапов АА, Еремин СА, Захарова ГП, Шабалин ВВ, Шамкина ПА, Чуфистова АВ. Топическая антибактериальная терапия острого риносинусита. *ПМЖ*. 2020;(4):2–7. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya\\_antibakterialnaya\\_terapiya\\_ostrogo\\_rinosinusita](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_ostrogo_rinosinusita). Ryzantsev SV, Krivopalov AA, Eremin SA, Zakharova GP, Shabalin VV, Shamkina PA, Chufistova AV. Topical antibacterial therapy for acute rhinosinusitis. *PMJ*. 2020;(4):2–7. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya\\_antibakterialnaya\\_terapiya\\_ostrogo\\_rinosinusita](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antibakterialnaya_terapiya_ostrogo_rinosinusita).
  41. Карпищенко СА, Кривопапов АА, Еремин СА, Шамкина ПА, Чуфистова АВ. Топическая антимикробная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. *ПМЖ*. 2020;(5):26–30. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya\\_](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_)

- antimikrobnaya\_terapiya\_infekcionno-vospalitelnyh\_zabolevaniy\_nosa\_i\_okolonosovyh\_pazuh/?ysclid=loemspd5b514450834.  
Karpishchenko SA, Krivopalov AA, Eremin SA, Shamkina PA, Chufistova AV. Topical antimicrobial therapy for infectious and inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. *RMJ*. 2020;(5):26–30. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya\\_antimikrobnaya\\_terapiya\\_infekcionno-vospalitelnyh\\_zabolevaniy\\_nosa\\_i\\_okolonosovyh\\_pazuh/?ysclid=loemspd5b514450834](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Topicheskaya_antimikrobnaya_terapiya_infekcionno-vospalitelnyh_zabolevaniy_nosa_i_okolonosovyh_pazuh/?ysclid=loemspd5b514450834).
42. Коркмазов МЮ, Коркмазов АМ, Дубинец ИД, Ленгина МА, Кривопапов АА. Особенности альтернативного 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 MYu, Korkmazov AM, Dubinets ID, Lengina MA, Krivopalov AA. 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.) Available at: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1406>.
43. Дубинец ИД, Коркмазов МЮ, Коркмазов АМ, Смирнов АА, Горбунов АВ. 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://elibrary.ru/ylwhnw>.  
Dubinets ID, Korkmazov MYu, Korkmazov AM, Smirnov AA, Gorbunov AV. Comparative analysis of the nature and dynamics of the surgical treatment of patients with chronic otitis media according to the otorhinolaryngological department of the city of Chelyabinsk. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;82(55):64–65. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ylwhnw>.
44. Коркмазов МЮ, Казачков ЕЛ, Ленгина МА, Дубинец ИД, Коркмазов АМ. Причинно-следственные факторы развития полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2023;31(2):124–130. <https://doi.org/10.17116/rosrino202331021124>.  
Korkmazov MYu, Kazachkov EL, Lengina MA, Dubinets ID, Korkmazov AM. Cause-effect factors of rhinosinusitis polypa development. *Russian Rhinology*. 2023;31(2):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino202331021124>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Кривопапов, С.В. Рязанцев, В.В. Туриева, Л.С. Крашенинникова  
Концепция и дизайн исследования – А.А. Кривопапов, С.В. Рязанцев, В.В. Туриева, Л.С. Крашенинникова  
Написание текста – А.А. Кривопапов  
Сбор и обработка материала – В.В. Туриева, Л.С. Крашенинникова  
Обзор литературы – А.А. Кривопапов, В.В. Туриева, Л.С. Крашенинникова  
Анализ материала – А.А. Кривопапов  
Редактирование – С.В. Рязанцев  
Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Кривопапов, С.В. Рязанцев, В.В. Туриева, Л.С. Крашенинникова

### Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksandr A. Krivopalov, Sergey V. Ryazantsev, Victoria V. Turieva, Lilia S. Krashenninnikova  
Study concept and design – Aleksandr A. Krivopalov, Sergey V. Ryazantsev, Victoria V. Turieva, Lilia S. Krashenninnikova  
Text development – Aleksandr A. Krivopalov  
Collection and processing of material – Victoria V. Turieva, Lilia S. Krashenninnikova  
Literature review – Aleksandr A. Krivopalov, Victoria V. Turieva, Lilia S. Krashenninnikova  
Material analysis – Aleksandr A. Krivopalov  
Editing – Sergey V. Ryazantsev  
Approval of the final version of the article – Aleksandr A. Krivopalov, Sergey V. Ryazantsev, Victoria V. Turieva, Lilia S. Krashenninnikova

### Информация об авторах:

**Кривопапов 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](mailto: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](mailto:professor.ryazantsev@mail.ru)

**Туриева Виктория Владимировна**, 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; [victoria.turieva00@mail.ru](mailto:victoria.turieva00@mail.ru)

**Крашенинникова Лилия Сергеевна**, аспирант кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [bookwoor@mail.ru](mailto:bookwoor@mail.ru)

### Information about the authors:

**Aleksandr A. Krivopalov**, Dr. Sci. (Med.), 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; Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; [KrivopaLov@List.ru](mailto: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](mailto:professor.ryazantsev@mail.ru)

**Victoria V. Turieva**, Junior Researcher 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; [victoria.turieva00@mail.ru](mailto:victoria.turieva00@mail.ru)

**Lilia S. Krashenninnikova**, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; [bookwoor@mail.ru](mailto:bookwoor@mail.ru)

## Аллергический ринит: комплексный взгляд на проблему

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

**М.А. Будковская**, <https://orcid.org/0000-0003-0219-1413>, marina-laptijova@yandex.ru

**С.А. Реброва**✉, <https://orcid.org/0000-0003-0451-8635>, svetlanrebrov@yandex.ru

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

### Резюме

В настоящее время аллергическая сенсibilизация рассматривается как одна из ключевых причин развития хронических воспалительных процессов в полости носа и околоносовых пазухах. Выбор оптимальных препаратов для лечения аллергического ринита по-прежнему остается актуальной, социально значимой и междисциплинарной проблемой. В статье проведен анализ современной стратегии лечения аллергического ринита и выполнена оценка частоты встречаемости коморбидной патологии, ассоциированной с аллергической сенсibilизацией у пациентов с данной патологией. В соответствии с последними клиническими рекомендациями проведено обсуждение ступенчатого подхода при лечении аллергического ринита. На основе данных ряда исследований обозначены преимущества назначения интраназальных кортикостероидов (ИнГКС), антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛР) в терапии аллергического ринита, в т. ч. при сочетании с бронхиальной астмой и хроническим полипозным риносинуситом. Среди официально зарегистрированных препаратов для базисного лечения аллергического ринита подробно изложена характеристика оригинального интраназального спрея мометазона фуората и блокатора лейкотриеновых рецепторов монтелукаста. На клиническом примере продемонстрирована целесообразность применения комбинации интраназального кортикостероида Назонекс с блокатором лейкотриеновых рецепторов Сингуляр для получения контроля над течением аллергического ринита и хронического полипозного риносинусита и, как следствие, профилактики развития ремоделирования слизистых дыхательных путей у таких пациентов. При контрольном осмотре через 3 месяца терапии у пациента отмечено субъективное улучшение общего самочувствия, носового дыхания, обоняния, нормализация сна, значительное уменьшение выделений из носа. Потребность в деконгестантах отсутствует, чихание не беспокоит, дыхательный дискомфорт не отмечается. Комбинированное применение АЛР и ИнГКС усиливает противовоспалительный эффект терапии.

**Ключевые слова:** полипозный риносинусит, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, интраназальные кортикостероиды, степени терапии, противовоспалительный эффект

**Для цитирования:** Рязанцев СВ, Будковская МА, Реброва СА. Аллергический ринит: комплексный взгляд на проблему. *Медицинский совет*. 2023;17(19):106–112. <https://doi.org/10.21518/ms2023-397>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Allergic rhinitis: a comprehensive view of the problem

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

**Marina A. Budkovaia**, <https://orcid.org/0000-0003-0219-1413>, marina-laptijova@yandex.ru

**Svetlana A. Rebrova**✉, <https://orcid.org/0000-0003-0451-8635>, svetlanrebrov@yandex.ru

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

### Abstract

Currently, allergic sensitization is considered as one of the key causes of the development of chronic inflammatory processes in the nasal cavity and paranasal sinuses. The choice of optimal drugs for the treatment of allergic rhinitis still remains a relevant, socially significant and interdisciplinary problem. The article analyzes the modern strategy for the treatment of allergic rhinitis and assesses the incidence of comorbid pathology associated with allergic sensitization in patients with this pathology. In accordance with the latest clinical guidelines, a discussion of a stepwise approach to the treatment of allergic rhinitis was carried out. Based on data from a number of studies, the advantages of prescribing intranasal corticosteroids (InGCS) and leukotriene receptor antagonists (ALR) in the treatment of allergic rhinitis, including when combined with bronchial asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps, have been identified. Among the officially registered drugs for the basic treatment of allergic rhinitis, the characteristics of the original intranasal spray mometasone furoate and the leukotriene receptor blocker montelukast are described in detail. The discussion describes the possibilities of potentiating the effects of topical corticosteroids through combination with leukotriene receptor antagonists. A clinical example demonstrates the feasibility of using a combination of the intranasal corticosteroid Nasonex with the leukotriene receptor blocker Singulair to control the course of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps and, as a consequence, prevent the development of remodeling of the respiratory tract mucosa in such patients. During a follow-up examination after 3 months of therapy, the patient noted a subjective improvement in general well-being, nasal breathing, sense of smell, normalization of sleep, and a significant decrease in nasal discharge. There is no need for decongestants, sneezing is not a concern, and there is no respiratory discomfort. The combined use of ALR and InGCS enhances the anti-inflammatory effect of therapy.

**Keywords:** rhinosinusitis with nasal polyps, leukotriene receptor antagonists, intranasal corticosteroids, stages of therapy, anti-inflammatory effect

**For citation:** Ryazantsev SV, Budkovaia MA, Rebrova SA. Allergic rhinitis: a comprehensive view of the problem. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(19):106–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-397>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время аллергическая сенсibilизация рассматривается как одна из ключевых причин развития хронических воспалительных процессов в полости носа и околоносовых пазухах, что создает необходимость междисциплинарного взаимодействия врачей аллерголога-иммунолога с оториноларингологом [1].

По последним данным, аллергический ринит (АР) является достаточно распространенным заболеванием и выявляется у 400 млн человек в мире [2–4]. Развитие данной патологии значительно нарушает качество жизни пациентов, снижает способность к обучению и приводит в целом к социальной дезадаптации [4–7].

Клиническая картина АР определяется симптомами назальной гиперчувствительности, вызванными иммунологически опосредованным (чаще всего IgE-зависимым) воспалением слизистой оболочки носа после воздействия аллергенов. Симптомы ринита включают ринорею, заложенность носа, зуд в носу, чихание и постназальное затекание, симптомы обратимы спонтанно или при лечении. Частым спутником АР является аллергический риноконъюнктивит [4].

Часто АР ассоциируется с бронхиальной астмой (БА), которая выявляется у 15–38% пациентов с АР в течение жизни, 55–85% пациентов с БА отмечают симптомы АР [8]. Большая часть пациентов с АР (до 80%) имеет гиперреактивность бронхов, хотя они не представляют никаких клинических признаков нарушения функции легких или астмы [9, 10].

По мнению отдельных авторов, АР может играть роль пускового фактора в этиопатогенезе хронических риносинуситов, существенно утяжеляя состояние пациента [11, 12]. При этом особого внимания заслуживает изучение взаимосвязи аллергического ринита с хроническим полипозным риносинуситом [13]. Позиция по данному вопросу остается спорной. Однако между Т2-ассоциированным хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС) и АР прослеживается четкая взаимосвязь в отношении этиопатогенетических аспектов [14]. По данным литературы, сочетание ХПРС с АР встречается в от 10 до 64% случаев [15].

Обе патологии протекают на уровне слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух и представляют собой сложный иммуноопосредованный воспалительный процесс, сопряженный с клеточной инфильтрацией слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух эозинофилами, тучными клетками, а также нередким повышением уровня антигенспецифических сывороточных иммуноглобулинов класса E [16].

По результатам отдельных исследований установлено, что пациенты, имеющие сочетание ХПРС с АР, имеют 100%-ный эозинофильный тип воспаления [17].

## СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Современная стратегия лечения АР складывается из образования пациентов, элиминационных мероприятий, аллерген-специфической иммунотерапии, медикаментозной терапии.

В основе фармакологической терапии АР лежит ступенчатый подход [8]:

**1-я ступень.** Один из препаратов: H1-антигистаминные (пероральные или интраназальные); антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР). В качестве скорой помощи – короткий курс деконгестантов.

**2-я ступень.** Один из препаратов: интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС); H1-антигистаминные препараты (пероральные или интраназальные); АЛР. В качестве скорой помощи – короткий курс деконгестантов.

**3-я ступень.** Комбинация ИНГКС с одним или более H1-антигистаминными препаратами (пероральные или интраназальные), АЛР. В качестве скорой помощи – короткий курс деконгестантов.

**4-я ступень.** Рассмотреть терапию омализумабом, хирургическое лечение сопутствующей патологии. В качестве скорой помощи – короткий курс деконгестантов или системных глюкокортикостероидов.

Первая ступень терапии в основном используется у пациентов с легким течением АР, но в реальной практике врачи чаще сталкиваются с АР среднетяжелого и тяжелого течения.

Интраназальные антигистаминные препараты обладают выраженным местным противовоспалительным действием, высокая местная концентрация способствует стабилизации тучных клеток, ингибированию хемотаксиса и притока воспалительных клеток. Интраназальные антигистаминные препараты быстрее пероральных антигистаминных препаратов купируют симптомы ринита [18]. Однако они менее эффективны, чем интраназальные кортикостероиды, особенно при заложенности носа, которая является распространенным симптомом АР [19]. Согласно японским клиническим рекомендациям по АР, наиболее эффективной терапией у пациентов с АР и преобладанием заложенности носа является комбинация ИНГКС и АЛР [20]. Возможно использование фиксированной комбинации интраназальных кортикостероидов и интраназальных антигистаминных препаратов. Но, по мнению экспертов ARIA, преимуществ фиксированной комбинации над монотерапией не выявлено. Отмечается только более быстрое купирование симптомов АР при использовании фиксированной комбинации в начале лечения (первые 2 недели) [4].

Топические интраназальные кортикостероиды давно зарекомендовали себя как эффективные препараты

с мощным противовоспалительным действием и высоким профилем безопасности при лечении АР [21, 22].

Применение данной группы препаратов составляет базисную терапию при лечении пациентов с постоянными симптомами АР средней и тяжелой степени и имеет обширную доказательную базу. Фармакологический профиль топических кортикостероидов включает выраженное противовоспалительное действие за счет снижения высвобождения медиаторов и цитокинов, ингибирования рекрутирования базофилов, эозинофилов, нейтрофилов и мононуклеарных клеток в слизистую оболочку носа, ингибирования пролиферации лимфоцитов. ИнГКС снижают активность эпителиальных клеток и гиперреактивность слизистой оболочки носа, уменьшают проницаемость кровеносных сосудов, уменьшая отек слизистой носа, эффективно снимают симптомы как ранней фазы аллергического воспаления (клинические проявления в виде зуда, ринореи), так и поздней фазы, характеризующейся заложенностью носа [23–26].

ИнГКС обладают высокой аффинностью к рецепторам клеток слизистой оболочки носа при незначительной системной абсорбции, что обеспечивает благоприятный профиль безопасности [27]. Противовоспалительный эффект ИнГКС развивается в течение нескольких часов или дней [8].

В недавнем метаанализе сравнивалась эффективность ИнГКС, пероральных антигистаминных препаратов и аллерген-специфическая иммунотерапия при лечении АР. Хотя все методы лечения обеспечивали убедительный терапевтический эффект и улучшали показатели симптомов и качество жизни, терапия ИнГКС была единственным методом лечения, который оказал значительное влияние на поток воздуха из носа и пиковый назальный инспираторный поток [28].

Многими исследованиями подтверждено влияние ИнГКС на улучшение качества жизни и сна у пациентов с АР, на стабилизацию контроля за течением бронхиальной астмы у пациентов с АР [29, 30].

В соответствии с Европейским консенсусом «European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS – 2020» топические кортикостероиды являются препаратами первой линии при лечении ХПРС в сочетании с АР [14].

Следует отметить, что в настоящее время среди всех ИнГКС оригинальный препарат мометазона фуората, выпускаемый компанией Organon, под торговым наименованием «Назонекс» продолжает оставаться лидером среди данной группы лекарственных средств.

Основные преимущества данного ИнГКС – низкая биодоступность, составляющая 0,1% при наиболее быстром развитии клинического эффекта, регистрируемого уже через 12 ч от начала приема [31]. Препарат Назонекс показан для лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита у взрослых и детей старше 2 лет, а также может быть использован для профилактики сезонного аллергического ринита среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых и детей старше 12 лет на длительной основе, не вызывая при этом развития

атрофических изменений в слизистой оболочке полости носа [31].

Помимо ИнГКС основу стартовой терапии АР составляют АЛР. Данная группа препаратов представляет собой высокоселективные блокаторы цистеинил-лейкотриеновых рецепторов 1-го типа (CysLT<sub>1</sub>). АЛР целенаправленно блокируют провоспалительные эффекты лейкотриенов, которые вызывают гиперсекреции слизи, отек тканей и рекрутирование эозинофилов при развитии аллергического воспаления. Своевременное торможение эффектов лейкотриенов имеет важное значение, поскольку воспаление, вызванное ими, в 100 раз превышает интенсивность воспаления, вызванного гистамином [32].

Использование АЛР для контроля астмы и ринита отражено во многих клинических рекомендациях, включая GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме), PRACTALL (Практическая аллергология) и ARIA (Аллергический ринит и его влияние на астму). Согласно федеральным клиническим рекомендациям по аллергическому риниту, назначение блокаторов лейкотриеновых рецепторов рекомендуется рассмотреть всем пациентам с АР при любой степени тяжести с целью уменьшения заложенности носа, ринореи, зуда в полости носа, чихания. Пациентам с АР в сочетании с бронхиальной астмой назначение АЛР рекомендуется с целью реализации противоаллергического, противовоспалительного и противоастматического действия [8].

Основными преимуществами антилейкотриеновых препаратов является их противовоспалительное действие, направленное на купирование симптомов ранней и поздней фазы аллергической реакции, что позволяет своевременно купировать симптомы АР и предотвращать формирование стойкой назальной обструкции.

В метаанализе, включавшем более 5 тыс. пациентов с сезонным АР, были проанализированы эффективность и безопасность селективных антагонистов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов по сравнению с АЛР. Показано, что АЛР превосходили по эффективности антигистаминные препараты в отношении ночных симптомов, когда пациенты чаще всего испытывали дискомфорт из-за заложенности носа, мешающей нормальному сну и снижающей качество жизни [33].

АЛР могут назначаться при любой степени тяжести АР. Применение данных лекарственных средств признано целесообразным и для коморбидных пациентов с АР и астмой, при отсутствии контроля АР. Подобный комбинированный подход сочетанного применения топических кортикостероидов и антилейкотриеновых препаратов, по наблюдениям отдельных авторов, позволяет эффективно купировать проявления АР в сочетании с ХПРС, сокращает процент рецидивов полипозного процесса в послеоперационном периоде [34].

В соответствии с современной стратегией лечения АР, назначение АЛР в сочетании с ИнГКС рассматривается как приоритетный и высокоэффективный подход [35].

В исследованиях, посвященных оценке эффективности применения препарата Сингуляр (оригинальный монтелукаст) при лечении АР, установлено не только

противовоспалительное действие данного препарата в отношении купирования аллергического воспаления, но и потенцирование эффектов ИнГКС. В соответствии с наблюдениями, хороший аддитивный эффект при применении Сингуляра совместно с ИнГКС приводил к регрессу основной клинической симптоматики АР. Комбинация монотерапии с ИнГКС более чем в 2,5 раза превосходила монотерапию ИнГКС в отношении снижения выраженности назальных и ночных симптомов АР и в 4 раза эффективнее уменьшала проявления глазных симптомов АР [36].

В исследовании по сравнению эффективности монотерапии ИнГКС и комбинаций ИнГКС + АГП или ИнГКС + Сингуляр у пациентов с АР было показано, что через месяц терапии комбинация ИнГКС + Сингуляр приводила к более выраженному снижению проявлений назальных симптомов по сравнению с монотерапией ИнГКС и комбинацией ИнГКС + АГП [37].

На сегодняшний день среди АЛР препарат Сингуляр, выпускаемый компанией Organon, зарекомендовал себя как лекарственное средство с наиболее изученным профилем безопасности и эффективности при лечении АР.

Данный препарат ингибирует физиологическое действие цистеиниловых лейкотриенов LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> и LTE<sub>4</sub> путем связывания с CysLT<sub>1</sub>-рецепторами тучных клеток, моноцитов и макрофагов, эозинофилов, базофилов, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов гладкомышечных клеток [38]. Вышеописанные фармакологические эффекты препарата Сингуляр позволяют препятствовать метаплазии слизистой оболочки дыхательных путей и развитию гиперреактивности. Немаловажным преимуществом данного препарата является достаточно быстрое развитие эффекта, начиная уже со 2-го дня терапии, в отношении уменьшения выраженности дневных и ночных симптомов АР [39, 40].

Сингуляр разрешен к применению в детской практике, начиная с 2-летнего возраста, для купирования дневных и ночных симптомов сезонного и/или круглогодичного АР, а также рекомендован для профилактики и длительного лечения БА у детей с 2 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечения БА у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и предупреждения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.

Таким образом, ИнГКС являются бесспорными препаратами выбора для базисной терапии АР. Комбинация интраназальных кортикостероидов с АЛР патогенетически обоснована и имеет важное клиническое значение в отношении взаимного потенцирования фармакологических эффектов и долгосрочного купирования симптомов аллергического ринита. Данный подход позволяет комплексно воздействовать на механизмы аллергического воспаления, что особенно актуально при наличии у больного сочетания АР с ХПРС или БА, для предотвращения ремоделирования слизистой оболочки дыхательных путей. В соответствии с результатами отдельных исследований и учетом фармакологических эффектов, комбинация оригинальных препаратов Назонекс и Сингуляр обладает наибольшими преимуществами при лечении пациентов с АР, в т. ч. с сопутствующим ХПРС и/или БА. Высокая

эффективность совместного применения интраназального спрея Назонекс с антилейкотриеновым препаратом Сингуляр установлена и в нашей клинической практике при лечении как пациентов, страдающих только АР, так и у больных с сопутствующей БА и ХПРС.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент М., 34 года обратился в клинко-диагностическое отделение ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России в конце мая 2023 г. к врачу-оториноларингологу с жалобами на выраженное затруднение носового дыхания, периодические слизистые выделения из носа, чихание, дискомфорт в груди на фоне физической нагрузки, беспокойный сон, нарушение повседневной деятельности из-за проявлений ринита.

**Анамнез заболевания.** Пациент с детства отмечает проблемы с носовым дыханием, с ухудшением состояния преимущественно весной. В 2012 г. амбулаторно диагностирована бронхиальная астма после перенесенного ОРЗ. Длительное время больной получал фиксированную комбинацию будесонид / формотерол 160 мкг + 4,5 мкг/1 доза в режиме по требованию, пульмонологом не наблюдался. В течение последних 2 лет отмечалось усиление заложенности носа, пациент периодически использовал деконгестанты. Наследственность отягощена: мать пациента страдает аллергическим ринитом. После контакта с собаками или кошками у больного отмечается усиление назальной обструкции. Дома у пациента животных нет. Лекарственной гиперчувствительности не выявлено.

Пациенту выполнен общий оториноларингологический осмотр. При передней риноскопии: слизистая оболочка носа бледно-серая, умеренно отечная, с характерным мраморным рисунком (симптом Воячека). Нижние носовые раковины отечные, больших размеров, передние концы нижних носовых раковин хорошо сократимы при анемизации, задние концы – умеренно сократимы. Перегородка носа умеренно искривлена влево. Со стороны других лор-органов без особенностей.

Пациенту выполнено видеоэндоскопическое исследование полости носа ригидным риноскопом (угол обзора 0 градусов), осмотрена полость носа: слизистая оболочка бледно-розового цвета с характерным мраморным оттенком, в среднем носовом ходе справа единичный слизистый полип, средний носовой ход слева свободный, слизистая оболочка средних носовых раковин полипнозно изменена, нижние носовые раковины умеренно отечные, после анемизации сокращаются хорошо. В полости носа скудное слизистое отделяемое. Перегородка носа искривлена влево. В носоглотке скудное количество прозрачного слизистого отделяемого. Слизистая оболочка задней стенки бледно-розовая, слизистая оболочка свода носоглотки незначительно гиперемирована. Передние и задние трубные валики обычных размеров, глоточные отверстия слуховой трубы широкие, проходимы, отделяемого нет.

Пациенту проведена компьютерная томография (КТ) околоносовых пазух. По результатам данного

обследования установлено тотальное затенение лобной пазухи, клеток решетчатого лабиринта с двух сторон, отек и пристеночное утолщение слизистой оболочки верхнечелюстных пазух с наличием кистоподобного утолщения размером 11 мм в области верхней стенки левой верхнечелюстной пазухи и латеральной стенки правой верхнечелюстной пазухи размером 0,7 мм. Соустья верхнечелюстных пазух заблокированы. Структуры крыловидно-небных ямок сохранены. КТ признаков интракраниального распространения патологического процесса при нативном исследовании не выявлено. Носовая перегородка искривлена S-образно. Свод носоглотки свободен (рис. 1 А, В).

Больному рекомендован Назонекс (мометазон) по 200 мкг 2 раза в день интраназально 2 нед., затем по 100 мкг 2 раза в день 2 нед. и консультация у врача аллерголога-иммунолога. На фоне топических кортикостероидов уже спустя 2 нед. пациент отметил незначительное улучшение носового дыхания, однако со снижением дозы ИнГКС до 200 мкг/сут отметил усиление назальной обструкции.

В июне 2023 г. пациент прошел дообследование у аллерголога-иммунолога. При обследовании выявлена сенсibilизация к пыльце березы, эпителию кошки, перхоти собаки, домашней пыли. По данным спирометрии: ФЖЕЛ в норме, выявлены легкие обструктивные нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ1 77,3%), проба с 400 мкг салбутамола положительная – прирост ОФВ1 составил 12%. Для оценки контроля АР использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ), показатель составил 8 см, неконтролируемое течение АР (2 см – контролируемое течение, от 2 до 5 см – частично контролируемое, более 5 см – неконтролируемое). Для оценки контроля БА использовался АСТ-тест, показатель составил 22 балла – частичный контроль БА (25 баллов полный контроль, 24–20 – частичный, менее 20 – отсутствие контроля).

По результатам комплексного обследования больному установлен диагноз – «бронхиальная астма,

аллергическая, легкое, частично контролируемое течение. Хронический персистирующий аллергический ринит, пыльцевая, бытовая, эпидермальная сенсibilизация, тяжелое, неконтролируемое течение. Хронический полипозный риносинусит».

Пациенту рекомендовано продолжить применение спрея Назонекс по 400 мкг в сут. до 3 мес. и одновременно начать прием препарата Сингуляр по 10 мг вечером в течение 3 мес., продолжить будесонид / формотерол 160 мг + 4,5 мкг/1 доза в режиме единого ингалятора 1 раз ежедневно (3 мес.) и по потребности для купирования симптомов.

При контрольном осмотре через 3 мес. у пациента отмечено субъективное улучшение общего самочувствия, носового дыхания, обоняния, нормализация сна, значительное уменьшение выделений из носа. Потребность в деконгестантах отсутствует, чихание не беспокоит, дыхательный дискомфорт не отмечается, в т. ч. после физических нагрузок. Показатель АСТ-теста составил 25 баллов – полный контроль БА, а ВАШ 3 см – частичный контроль АР.

При объективном оториноларингологическом осмотре: отек слизистой оболочки полости носа и нижних носовых раковин значительно уменьшился, слизистая оболочка полости носа бледно-розовая. По результатам КТ околоносовых пазух выявлена выраженная положительная динамика в отношении улучшения пневматизации лобной пазухи, практически полным восстановлением пневматизации клеток решетчатого лабиринта (рис. 2 А, В).

В связи с выраженной субъективной и объективной положительной динамикой пациенту рекомендовано проводить подобные курсы лечения 1 раз в 3–6 мес.

Данный клинический пример иллюстрирует возможности стойкого купирования симптомов АР, получение контроля над течением данного заболевания за счет применения интраназального кортикостероида Назонекс в сочетании с одновременным приемом блокатора лейкотриеновых рецепторов Сингуляр.

● **Рисунок 1.** Результаты КТ околоносовых пазух пациента М. в сагиттальной проекции до назначения комбинированной терапии: Назонекс 400 мкг/сут в сочетании с Сингуляром 10 мг/сут

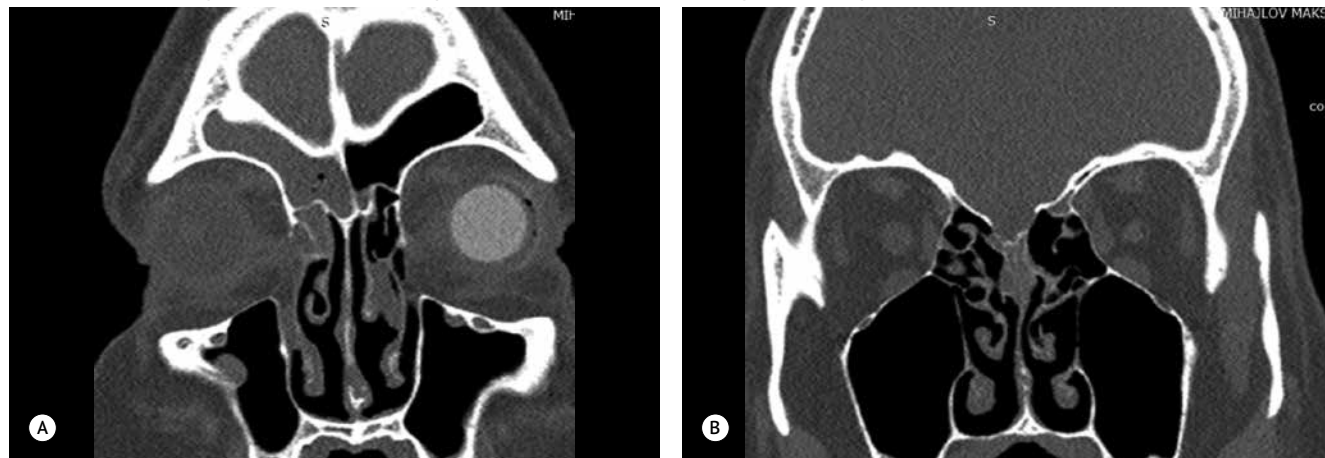
● **Figure 1.** Results of a CT scan of the paranasal sinuses of patient M. in the sagittal projection before prescribing a combined regimen: Nasonex 400 µg/day in combination with Singulair 10 mg/day



А. Изображение преимущественно срезов лобной пазухи, верхнечелюстных пазух. В. Изображение преимущественно на срезе клеток решетчатого лабиринта, верхнечелюстных пазух.

● **Рисунок 2.** Результаты КТ околоносовых пазух пациента М. в сагиттальной проекции через 3 месяца после назначения комбинированной терапии: Назонекс по 400 мкг/сут в сочетании с Сингуляром по 10 мг/сут

● **Figure 2.** Results of CT scan of the paranasal sinuses of patient M. in the sagittal projection 3 months after the prescription of the combined regimen: Nasonex 400 µg/day in combination with Singulair 10 mg/day



А. Изображение преимущественно срезов лобной пазухи, верхнечелюстных пазух. В. Изображение преимущественно на срезах клеток решетчатого лабиринта, верхнечелюстных пазух.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение аллергического ринита представляет социально значимую задачу, решение которой должно основываться на применении для стартовой терапии препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью. Комбинированное применение АЛР и ИНГКС усиливает

противовоспалительный эффект терапии, стойко купирует основные симптомы АР и способствует стабилизации течения сопутствующей коморбидной патологии респираторного тракта.

Поступила / Received 12.09.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2023  
Принята в печать / Accepted 06.10.2023

## Список литературы / References

1. Григорьева ИН, Манина ИВ, Сергеев АЮ, Попадюк ВИ. Этиопатфизиологический механизм общей и местной аллергической сенсибилизации в развитии хронического ринита и хронического риносинусита. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(3):85–91. <https://doi.org/10.17116/otorino20228703185>.
2. Cingi C, Gevaert P, Mösges R, Rondon C, Hox V, Rudenko M et al. Multimorbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force report. *Clin Transl Allergy*. 2017;7(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0153-z>.
3. Pawankar R, Canonica GW, T. Holgate ST, Lockey RF, Blaiss MS. *WAO white book on allergy*. 2013. 240 p. Available at: <https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook2-2013-v8.pdf>.
4. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
5. Рязанцев СВ, Павлова СС. 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>.
6. Рязанцев СВ, Павлова СС. 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>.
7. Емельянов АВ, Ильина НИ, Карнеева ОВ, Карпищенко СА, Ким ИА, Курбачева ОМ и др. Нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелым аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом. Возможности анти-IgE терапии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(3):88–99. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>.
8. Emel'yanov AV, Il'ina NI, Karneeva OV, Karpishchenko SA, Kim IA, Kurbacheva OM et al. Unresolved issues of management of patients with severe allergic rhinitis and nasal polyposis. The possibilities of anti-IgE therapy. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(3):88–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>.
9. Meltzer EO, Blaiss MS, Naclerio RM, Stoloff SW, Derebery MJ, Nelson HS et al. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(1):113–141. <https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3603>.
10. Астафьева НГ, Баранов АА, Вишнева ЕА, Дайхес НА, Жестков АВ, Ильина НИ и др. Клинические рекомендации. Аллергический ринит. 2020. Режим доступа: [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Аллергический%20ринит\\_2020.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Аллергический%20ринит_2020.pdf).
11. Ciprandi G, Caimmi D, Miraglia Del Giudice M, La Rosa M, Salpietro C, Luigi Marseglia G. Recent developments in United airways disease. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(4):171–177. <https://doi.org/10.4168/aair.2012.4.4.171>.
12. Giavina-Bianchi P, Vivolo Aun M, Takejima P, Kalil J, Câmara Agondi R. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016;9(9):93–100. <https://doi.org/10.2147/JAA.S81541>.
13. Xiang R, Zhang Qp, Zhang W, Kong Yg, Tan L, Chen S-M et al. Different effects of allergic rhinitis on nasal mucosa remodeling in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(1):115–130. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5195-x>.
14. Juan F, Ayiheng Q, Yuqin F, Hua Z, Jun Y, Bin H. Risk Factors of Chronic Rhinosinusitis After Functional Endoscopic Sinus Surgery. *Med Sci Monit*. 2017;23(1):1064–1068. <https://doi.org/10.12659/msm.900421>.
15. Шачнев КН, Егоров ВИ, Савушкина ЕЮ. Тактика лечения обострений хронического риносинусита у больных полипозным риносинуситом в сочетании с аллергическим ринитом. *Российская оториноларингология*. 2023;22(1):47–53. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-47-53>.
16. Shachnev KN, Egorov VI, Savushkina EYu. Tactics of treatment of exacerbations of chronic rhinosinusitis in patients with polyposis rhinosinusitis in combination with allergic rhinitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2023;22(1):47–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-47-53>.
17. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology*. 2020;58(29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
18. McGarry G, Melia L. Nasal polyps: an update. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2009;70(9):500–504. <https://doi.org/10.12968/hmed.2009.70.9.43865>.
19. Asero R, Bottazzi G. Hypersensitivity to molds in patients with nasal polyposis: a clinical study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(1):186–188. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(00\)90198-2](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(00)90198-2).

17. Савлевич ЕЛ, Курбачева ОМ. Особенности течения полипозного риносинусита в сочетании с аллергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2019;(20):38–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-38-43>. Savlevich EL, Kurbacheva OM. Features of the course of polypous rhinosinusitis combined with allergic rhinitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(20):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-38-43>.
18. Berger W, Hampel FJR, Bernstein J, Shah S, Sacks H, Meltzer EO. Impact of azelastine nasal spray on symptoms and quality of life compared with cetirizine oral tablets in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(3):375–381. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60804-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60804-6).
19. Bousquet J, Anto J, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Canonica WG et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):95. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>.
20. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, Enomoto T, Okamoto Y, Kawauchi H et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol Int*. 2020;69(3):331–345. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.04.001>.
21. Рязанцев СВ. Барьерная терапия – новое направление в лечении аллергического ринита. *Российская оториноларингология*. 2014;(2):148–153. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/barjernaya-terapiya-novoe-napravlenie-v-lechenii-allergicheskogo-rinita>. Rjazantsev SV. Protective biofilms in therapy of allergic rhinitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2014;(2):148–153. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/barjernaya-terapiya-novoe-napravlenie-v-lechenii-allergicheskogo-rinita>.
22. Кривопапов АА, Будкова МА, Шамкина ПА, Артемьева ЕС. Аллергический ринит: современная тактика ведения пациентов, основные принципы рациональной фармакотерапии. *Поликлиника*. 2019;5(1):20–25. Режим доступа: <https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1695597918&tld=ru&lang=ru&name=20195-20>. Krivopalov AA, Budkova MA, Shamkina PA, Artemyeva ES. Allergic rhinitis: modern tactics of management of patients, the basic principles of rational pharmacotherapy. *Policlinic*. 2019;5(1):20–25. (In Russ.) Available at: <https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1695597918&tld=ru&lang=ru&name=20195-20>.
23. Schuler CF, Montejo JM. Allergic rhinitis in children and adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2021;41(4):613–625. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.07.010>.
24. Schenkel EJ. Paediatric issues relating to the pharmacotherapy of allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1(7):1289–1306. <https://doi.org/10.1517/14656566.1.7.1289>.
25. Abdullah B, Abdul Latiff AH, Manuel AM, Jamli FM, Dalip Singh HS, Ismail IH et al. Pharmacological Management of Allergic Rhinitis: A Consensus Statement from the Malaysian Society of Allergy and Immunology. *J Asthma Allergy*. 2022;(15):983–1003. <https://doi.org/10.2147/jaa.s374346>.
26. Khattiyawittayakun L, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, Snidvongs K. Effects of double-dose intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(1):72–78. <https://doi.org/10.1002/alr.22204>.
27. Jang TY, Kim YH. Recent updates on the systemic and local safety of intranasal steroids. *Curr Drug Metab*. 2016;17(10):992–996. <https://doi.org/10.2174/1389200218666161123123516>.
28. Zhang K, Li AR, Miglani A, Nguyen SA, Schlosser RJ. Effect of medical therapy in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2022;36(2):269–280. <https://doi.org/10.1177/19458924211041438>.
29. Wise SK, Lin SY, Toskala E. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):85–107. <https://doi.org/10.1002/alr.22070>.
30. May JR, Dolen WK. Evaluation of Intranasal Corticosteroid Sensory Attributes and Patient Preference for Fluticasone Furoate for the Treatment. *Clin Ther*. 2019;41(8):1589–1596. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.05.017>.
31. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):1–12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22448448/>.
32. Abdullah B, Latiff AHA, Manuel AM, Jamli FM, Singh HSD, Ismail IH et al. Pharmacological management of allergic rhinitis: a consensus statement from the Malaysian Society of Allergy and Immunology. *J Asthma Allergy*. 2022;(15):983–1003. <https://doi.org/10.2147/jaa.s374346>.
33. Xu Y, Zhang J, Wang J. The efficacy and safety of selective H1-antihistamine versus leukotriene receptor antagonist for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e112815. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112815>.
34. Савлевич ЕЛ, Курбачева ОМ, Зурочка АВ, Митрофанова ЕС, Смолкин ЮС, Любимова ЕВ. Роль блокаторов лейкотриеновых рецепторов в терапии аллергического ринита в сочетании с полипозным риносинуситом. *Медицинский совет*. 2022;(8):111–116. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-111-116>. Savlevich EL, Kurbacheva OM, Zurochka AV, Mitrofanova ES, Smolkin YuS, Lyubimova EV. The role of leukotriene receptor blockers in the treatment of allergic rhinitis in combination with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(8):111–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-111-116>.
35. Wise SK, Damask C, Roland LT, Ebert C, Levy JM, Lin S et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023;13(4):293–859. <https://doi.org/10.1002/alr.23090>.
36. Goh BS, Ismail MI, Husain S. Quality of life assessment in patients with moderate to severe allergic rhinitis treated with montelukast and/or intranasal steroids: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Laryngol Otol*. 2014;128(3):242–248. <https://doi.org/10.1017/s00222511400036x>.
37. Pinar E, Eryigit O, Oncel S, Calli C, Yilmaz O, Yuksel H. Efficacy of nasal corticosteroids alone or combined with antihistamines or montelukast in treatment of allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 2008;35(1):61–66. <https://doi.org/10.1016/j.janl.2007.06.004>.
38. Lin YC, Huang MY, Lee MS, Hsieh CC, Kuo HF, Hung CH. Effects of montelukast on M2-related cytokine and chemokine in M2 macrophages. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51(1):18–26. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.04.005>.
39. Weinstein SF, Philip G, Hampel FC Jr, Malice MP, Swern AS, Dass SB, Reiss TF. Onset of efficacy of montelukast in seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2005;26(1):41–46. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15813287/>.
40. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.

### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад в написании статьи.

### Contribution of authors:

The authors made equal contributions to the writing of the article.

### Информация об авторах:

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

**Будкова Марина Александровна**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии верхних дыхательных путей, лор-хирург; Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; marina-laptijova@yandex.ru

**Реброва Светлана Александровна**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии верхних дыхательных путей, врач аллерголог-иммунолог; Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; svetlanrebrov@yandex.ru

### Information about the authors:

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

**Marina A. Budkova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of the Department of Upper Respiratory Tract Pathology, ENT Surgeon, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; marina-laptijova@yandex.ru

**Svetlana A. Rebrova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of the Department of Upper Respiratory Tract Pathology, Allergist-Immunologist; Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; svetlanrebrov@yandex.ru

# Качество жизни детей с аллергическим ринитом и пути коррекции

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

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

**И.Д. Дубинец**, <https://orcid.org/0000-0002-7085-113X>, 89124728166@mail.ru

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

**А.А. Смирнов**, <https://orcid.org/0000-0001-7690-6034>, smirnoff28@rambler.ru

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

## Резюме

**Введение.** Являясь широко распространенным заболеванием, аллергический ринит значительно ухудшает качество жизни у детей. Проблема особенно актуальна в отношении детского населения, проживающего на территориях с развитой промышленной индустрией, где уже известные триггерные факторы, дополняясь повышенным содержанием поллютантов в атмосферном воздухе, еще больше усложняют подбор эффективного курсового лечения.

**Цель.** На основании изучения критериев качества жизни детей Челябинской области с интермиттирующим аллергическим ринитом (ИАР) определить эффективность курсового лечения с использованием антигистаминного препарата цетиризин.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование 147 детей с респираторными аллергическими заболеваниями, проживающих в Челябинской области. Оценку качества жизни детей, получивших курсовое лечение антигистаминным препаратом, проводили по опроснику PedsQL, состоящему из объединенных шкал Ликерта (жизнь в школе, социальное, физическое функционирование и т. д.), клиническую симптоматику оценивали по разработанной визуально-аналоговой шкале.

**Результаты и обсуждение.** Проведенный анализ подтвердил, что использование цетиризина в комплексной терапии интермиттирующего аллергического ринита и связанных с ним коморбидных состояний позволило значительно улучшить клиническую симптоматику и качество жизни детей за весь период лечения. Наиболее яркая положительная динамика прослеживается на фоне назначенного лечения у пациентов 1-й и 2-й групп в виде уменьшения назальной обструкции. Так, по результатам заполнения ВАШ детей с ИАР с легким и средним течением легкое затруднение носового дыхания испытывали всего 10 человек (20%) больных 1-й группы. Пациенты с тяжелым течением ИАР уменьшение назальной обструкции отметили лишь к концу 2-го мес. лечения.

**Выводы.** Цетиризин в лечении аллергического ринита у детей с коморбидными состояниями продемонстрировал хороший блокирующий эффект H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, высокую биодоступность, хорошую переносимость и безопасность.

**Ключевые слова:** сенсibilизация, назальная обструкция, факторы риска, антигистаминные препараты, цетиризин

**Для цитирования:** Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Дубинец ИД, Коркмазов АМ, Смирнов АА. Качество жизни детей с аллергическим ринитом и пути коррекции. *Медицинский совет*. 2023;17(19):115–124. <https://doi.org/10.21518/ms2023-379>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Quality of life of children with allergic rhinitis and ways of correction

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

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

**Irina D. Dubinets**, <https://orcid.org/0000-0002-7085-113X>, 89124728166@mail.ru

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

**Anton A. Smirnov**, <https://orcid.org/0000-0001-7690-6034>, smirnoff28@rambler.ru

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

## Abstract

**Introduction.** Allergic rhinitis is a common disorder that significantly impairs the children's quality of life. The problem is particularly pertinent in relation to the paediatric population living in areas with advanced manufacturing industries, where well-known trigger factors, being added by increased concentration of pollutants in the atmospheric air, further complicate the selection of an effective course of treatment.

**Aim.** To determine the effectiveness of a course of treatment with an antihistamine medicine Cetirizine based on the assessment of quality-of-life criteria for children with intermittent allergic rhinitis (IAR) in the Chelyabinsk region.

**Materials and methods.** A prospective study of 147 children with respiratory allergic diseases living in the Chelyabinsk region was conducted. The quality of life of children who received a course of treatment with the antihistamine medicine was

assessed using the Paediatric Quality-of-Life inventory (PedsQL) that consisted of combined Likert scales (school life, social, physical functioning, etc.), clinical symptoms were assessed using a developed visual analogue scale.

**Results and discussion.** The assessment findings confirmed that the use of Cetirizine in the complex therapy of intermittent allergic rhinitis and associated comorbid conditions made it possible to significantly improve the clinical symptoms and quality of life of children over the entire treatment period.

The most striking positive response in the form of decreased nasal obstruction was seen during the prescribed treatment in patients of Groups 1 and 2. Thus, the filling VAS ratings for children with mild to moderate IAR showed that only 10 (20%) patients in Group 1 experienced mild nasal breathing difficulty. Patients with severe IAR reported a decrease in nasal obstruction only by the end of two-month treatment.

**Conclusion.** Cetirizine demonstrated a good effect of blocking H1-histamine receptors, high bioavailability, good tolerability and safety in the treatment of allergic rhinitis in children with comorbid conditions.

**Keywords:** sensitization, nasal obstruction, risk factors, antihistamines, cetirizine

**For citation:** Korkmazov MYu, Lengina MA, Dubinets ID, Korkmazov AM, Smirnov AA. Quality of life of children with allergic rhinitis and ways of correction. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(19):115–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-379>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В структуре общей заболеваемости респираторные аллергозы находятся на третьем месте и по прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) уже к 2050 г. займут лидирующую первую позицию [1–3]. В этом контексте наибольший интерес представляет аллергический ринит (АР). Для диагностики характерные симптомы АР проявляются в течении одного часа и более: назальной обструкцией, ринореей, гипо/анасмией, зудом и чиханием вследствие IgE-опосредованного воспаления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), значительно ухудшают качество жизни пациентов [4–9]. Большинство пациентов с АР жалуются на повышенную утомляемость, сонливость в дневное время, снижение работоспособности, а школьники – на плохую успеваемость, вялость, апатию, приверженность к частым воспалительным заболеваниям и т. д. Все это приводит к значительному образовательному, семейному, социально-экономическому, производственному ущербу для страны [10, 11]. Особо актуальны эпидемиологические показатели АР, составляющие 5–24% детского населения по официальной статистике в Российской Федерации, и от 4 до 32% жителей различных стран мира, а в отдельных регионах развитых стран до 50% [4, 12, 13].

Известно, что в раннем детском возрасте АР, как и аллергический риносинусит, занимает второе место по частоте заболеваемости, уступая БА. Затем этот показатель выравнивается в дошкольном возрасте и становится практически равным, а у детей школьного возраста АР уверенно выходит на первое место [14, с. 31]. Как правило, младший возраст является «иммунологическим окном латентной сенсibilизации». В это время наблюдается самый высокий риск развития аллергических заболеваний, что связано прежде всего с расширением контакта ребенка с новыми аллергенами в детских дошкольных учреждениях. Исследования показали, что латентная сенсibilизация в любом возрасте может проявиться «атопическим маршем» – пищевой аллергией, атопическим дерматитом до 2 лет, АР и бронхиальной астмой (БА) в 6–13 лет с присоединением сопутствующей

хронической патологии со стороны слизистых оболочек лор-органов или аллергическими функциональными желудочно-кишечными расстройствами в более позднем возрасте [15]. По данным литературы, механизмы, лежащие в основе атопического марша, до конца не изучены, но доказано, что они не регрессируют полностью, степень проявления симптомов зависит от генетики под влиянием факторов окружающей среды [16, 17]. Настораживающим моментами высокой заболеваемости является гиподиагностика при низкой обращаемости к специалистам, следовательно, поздняя постановка диагноза [18, 19]. Кроме того, на все аспекты качества жизни ребенка с АР отрицательное влияние оказывает склонность к прогрессированию и коморбидности заболевания, поддерживаемая воздействием триггерных факторов. Коморбидность может проявляется полипозным риносинуситом (ПРС) и без полипоза, хроническими средними отитами (ХГСО), аденоидитом, БА, атопическим дерматитом, риноконъюнктивитом и т. д. [19–25]. Дисфункция слуховых труб вследствие воспалительного отека нарушает мукоцилиарный клиренс, способствует попаданию бактериальной флоры в структуры среднего уха, вызывая различные формы ХГСО с развитием тугоухости, что приводит к задержке развития речи и интеллектуальных способностей [26–31]. Вопросы раннего выявления и рационального лечения АР входят в разработку рабочих образовательных программ высшего и дополнительного профессионального образования, преподаются на курсах повышения квалификации, студентам, ординаторам и аспирантам [32]. Лечение АР, как правило, не простая задача, и это связано, с одной стороны, вариабельностью патогенеза, зависящего от выброса каскада медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов и других биологически активных веществ. С другой стороны, вовлечение в воспаление слизистых оболочек дыхательных путей, согласно концепции «единых дыхательных путей», влияет на клиническое течение [1, 33–38]. Аллергическая сенсibilизация лимфоидной ткани глоточного кольца Пирогова – Вальдейера способствует гипертрофии глоточной миндалины вследствие присоединения бактериальной флоры и требует медикаментозной и хирургической коррекции [39–42].

Ключевыми аспектами в регламентирующих документах по лечению пациентов с АР выделены четыре концептуальных направления:

1. Повышение осведомленности и культуры пациента для понимания этапности лечения АР и опасности возникновения осложнений. Достигается разработкой обучающих программ по АР, убеждением пациента к ведению правильного образа жизни, мотивацией к лечению, консультацией смежных специалистов.
2. Медикаментозная терапия, основанная на ступенчатом подходе к терапии АР, в зависимости от степени тяжести.
3. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) проводится врачом аллергологом-иммунологом после проведения обследования и аллергопроб.
4. Хирургическое лечение.

Хирургические вмешательства направлены на коррекцию сопутствующих АР патологических состояний со стороны верхних дыхательных путей (ВДП), уха, глотки [3, 43, 44]. Так как основной жалобой пациента с АР при посещении врача является назальная обструкция, врач-оториноларинголог в процессе тщательного осмотра выявляет причину затрудненного носового дыхания. Важно объяснить пациенту на приеме, что причиной жалоб, с которыми он обратился, могут быть другие патологические состояния ВДП, например риносинусит с полипозом и без полипоза, деформация носовой перегородки (ДНП) в виде различных искривлений, образованием шипов и гребней, *concha bullosa*, гипертрофия аденоидов, аденоидиты, инородные тела, опухоли и т. д. После выявления сопутствующих патологических состояний, отягощающих течение АР, оториноларинголог должен предложить хирургическую коррекцию, но при этом обязательно разъяснить пациенту, что оперативное вмешательство не излечивает от АР, а облегчает носовое дыхание и ликвидирует воспалительный процесс и т. д. По литературным данным, аллергическая патология получила различные названия: «синобронхит», «синусопневмония», «синусобронхопневмональный синдром», «аденосинусобронхопневмония» [45–47]. При показаниях проводится соответствующая хирургическая коррекция с применением высокотехнологических методик, лазерных технологий [48–51]. Важным моментом является послеоперационное ведение пациентов, когда применяется иммуномодулирующая, специфическая гипоаллергенная медикаментозная терапия, используются немедикаментозные физические методы воздействия [52–60]. В последнее время у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, пересматриваются возможности применения иммуномодулирующих препаратов. В то же время появляются сведения об успешном применении препаратов моноклональных антител в лечении АР и ПРС [61–66]. Несомненно, респираторные аллергозы требуют адекватной и своевременной медикаментозной терапии в соответствии с согласительными документами, но, как показывают литературные источники, АР невозможно полностью излечить, следовательно, необходимо контролировать симптомы заболевания. Сложность заключается в этиологически значимой многофакторности триггеров для возникновения АР, которые трудно выделить,

особенно в раннем детском возрасте [67, 68]. Немаловажным представляется вариабельность клинической симптоматики интермиттирующего аллергического ринита (ИАР) в зависимости от времени возникновения и тяжести проявления, когда явно прослеживается причинно-следственная связь между воздействием причинно-значимого триггерного фактора и развитием симптомов (обострение после контакта с домашними животными или сезонные обострения, обусловленные пылением аллергенных растений и т. д.), а также эффект элиминации – уменьшение проявлений вплоть до полного исчезновения симптомов в отсутствии воздействия аллергена. Раннее распознавание многоликой латентной сенсибилизации играет решающую роль в выявлении первичных аллергических состояний, связывая атопический дерматит с пищевой аллергией или пищевую аллергию с другими атопическими расстройствами, тем самым подчеркивая возможности раннего лечения и важность профилактики.

Согласно определению, данному ВОЗ, «здоровье – это полное физическое, психологическое и социальное благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания». Опираясь на этот термин, качество жизни ребенка – это интегральная характеристика физического, социального и психологического функционирования здорового и/или больного ребенка, которая основана на его субъективном восприятии и/или субъективном восприятии родителей или других лиц из ближайшего окружения ребенка. После достижения ребенком пятилетнего возраста оценка качества жизни, данная им самим, это основной источник информации о его здоровье. А оценка родителей состояния ребенка является лишь дополнением о детском состоянии [69]. Основными составляющими качества жизни ребенка являются многомерность, изменчивость во времени и участие самого ребенка в оценке своего состояния. Для оценки качества жизни у детей в педиатрии применяют стандартизированные инструменты для сбора информации, которые обладают удовлетворительными психометрическими свойствами, а именно: надежностью, валидностью и чувствительностью.

Таким образом, организация высококвалифицированной помощи пациентам с ИАР и коморбидностью со стороны лор-органов затруднительна без знаний эпидемиологии на местах и в регионах, факторов риска развития заболевания, передовых научных достижений. Как правило, фармакотерапия больных АР направлена на контроль заболевания и зависит от указанных выше факторов. В согласительных документах ступенчатой терапии АР приоритетность выбора стартового препарата определяется тяжестью и характером клинического течения АР с учетом проводимого лечения. Успешно применяются как интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС), так и блокаторы  $H_1$ -гистаминовых рецепторов II поколения (пероральные и интраназальные формы), препараты антилейкотриенового ряда и т. д. Основная задача ступенчатого подхода в лечении АР подразумевает использование минимальной терапии, достаточной для купирования симптомов заболевания или их контроля. В современных российских клинических рекомендациях по лечению АР

представлена четырехступенчатая фармакотерапия, предлагающая последовательное назначение различных комбинаций препаратов [3, 8, 11, 13].

Соблюдения клинических рекомендаций и международных руководств по алгоритму значительно улучшили диагностику и лечение АР. В этом контексте определенный интерес представляет изучение клинко-эпидемиологических особенностей выявления факторов и риска развития АР с коморбидными состояниями со стороны лор-органов в детской популяции, проживающих на территории индустриально развитого Южного Урала. Поскольку гистамин является основным медиатором при АР у детей, а антигистаминные препараты являются средством первой линии терапии, актуально исследование влияния цетиризина на симптомы ИАР в лечении детей старшей возрастной группы.

**Цель исследования** – определить на основании изучения критериев качества жизни детей Челябинской области с интермиттирующим аллергическим ринитом эффективность курсового лечения с использованием антигистаминного препарата цетиризин.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом проспективного исследования стали 147 детей с респираторными аллергическими заболеваниями, обратившихся к врачу-оториноларингологу поликлиники клинической базы Южно-Уральского государственного медицинского университета в период с мая 2018 по октябрь 2019 г. Соотношение девочек и мальчиков – 1:2,5, средний возраст –  $15,12 \pm 0,52$  года. **Критерии включения:** возраст 13–18 лет; диагностированный, согласно МКБ-10, интермиттирующий аллергический ринит (ИАР). **Критерии исключения:** пациенты до 13 и старше 18 лет; наличие серьезных когнитивных нарушений у ребенка и тяжелое физическое состояние больного; пациенты с противопоказаниями для кожного тестирования; пациенты с лекарственной аллергией; пациенты с сопутствующей острой или хронической соматической патологией в стадии декомпенсации; хроническая почечная недостаточность ( $КК > 10$  мл/мин); эпилепсия и пациенты с повышенной судорожной готовностью; пациенты с предрасполагающими факторами к задержке мочи; пациенты, у которых из-за приема лекарственных препаратов на постоянной основе невозможна оценка результатов исследования. Дизайн и методы исследования одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №7 от 25.09.2016). Диагноз по кодированию, согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, – J30.1-J30.2 – устанавливали на основании сбора анамнеза, акцентируя внимание на наследственный характер заболевания, сенсibilизацию организма, частоту обострений; жалобы (ринорея, чихание, затруднение носового дыхания и зуд в полости носа); оториноларингологический осмотр на лор-комбайне ОТОПРОНТ с эндоскопическим оборудованием HOPKINS, Karl Storz (Германия), особое внимание уделяли

состоянию слизистой оболочки лор-органов; результаты лабораторного обследования по классическим методикам, проводимым в клинических лабораториях ЛПУ (обязательные исследования: ОАК, цитологическое исследование мазков (смазков) из носа; необязательные исследования: бактериологическое исследование смывов из носа, определение уровня общего и специфических сывороточных IgE, компьютерная томография носа и околоносовых пазух); консультация аллерголога по результатам аллергологических тестов. В работе были использованы результаты проведения кожных проб на аллергию; кожные (капельные, аппликационные и др.), скарификационные, тест уколом (prick-тест), внутрикожные.

Для сбора анамнеза использовали детский опросник Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), предложенный J. Varni et al. в 1999 г. [70]. Индивидуальное интервьюирование не проводилось, дети и родители заполняли опросник самостоятельно. Выбранный инструмент имеет ряд преимуществ по сравнению с другими опросниками, разработанными специально для оценки качества жизни у детей: обладает наличием хороших психометрических качеств, простой и удобный в заполнении, интерпретации и статистической обработке, наличие параллельных форм для заполнения ребенку и родителям и широкий возрастной диапазон. Опросник состоит из 23 вопросов, объединенных в соответствующие шкалы: физическое функционирование (ФФ), эмоциональное функционирование (ЭФ), социальное функционирование (СФ) и жизнь в школе (ЖШ). Ответы на вопросы распределены в виде шкал Ликерта. Респондент выбирает один из предложенных вариантов ответа. Шкалирование опросника представляет возможным получение суммарного балла по всем шкалам общей (суммарной) шкалы (ОШ). В зависимости от высоты балла шкалы PedsQL оценивается уровень качества жизни ребенка. Выраженность ринологических симптомов опрашиваемые оценивали по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), которая валидизирована для пациентов с ИАР, проста в заполнении и позволяет получить надежную и сопоставимую информацию, отражающую тяжесть симптомов заболевания. Линейная визуальная аналоговая шкала была представлена в виде градуированного отрезка прямой линии длиной 10 см на листе белой бумаги с делениями от 0 до 10. Ребенка просили показать на отрезке степень выраженности симптомов ИАР (назальную обструкцию, ринорею, зуд и чихание), при условии 0 – отсутствие симптома, 10 – сильное проявление. Оценка качества жизни и выраженность клинических ринологических симптомов ИАР проводились трехкратно: до лечения и спустя 1 и 2 мес. с момента лечения соответственно.

Пациенты с диагнозом «ИАР», получающие консервативное лечение в виде комплексной терапии блокатора гистаминовых  $H_1$ -рецепторов, в зависимости от степени тяжести заболевания были разделены на 3 группы:

- 1-я группа – легкая степень (наличие слабовыраженных симптомов ринита, которые не нарушают дневную активность и сон);
- 2-я группа – средняя степень (симптомы ринита препятствуют дневной активности, нарушают сон);

■ 3-я группа – тяжелая степень (симптомы значительно ухудшают качество жизни пациента, нарушают дневную активность и ночной сон).

Все пациенты с ИАР в период обострения получали консервативное лечение согласно клиническим рекомендациям [7]. В качестве блокатора гистаминовых  $H_1$ -рецепторов выбран противоаллергический препарат цетиризина дигидрохлорида 10 мг (код АТХ: R06AE07, Cetirizine, Rec.INN, зарегистрированное ВОЗ). Представляет метаболит гидроксизина, относится к группе конкурентных антагонистов гистамина с небольшим воздействием на другие рецепторы и практически не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действия, влияет на гистамин-зависимую стадию аллергических реакций немедленного действия, уменьшает миграцию эозинофилов и ограничивает высвобождение медиаторов при аллергических реакциях замедленного типа. Практически не проходит через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, почти не способен достичь центральных  $H_1$ -рецепторов.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 8.0, Windows. Данные, обработанные методами вариационной статистики, выражали в виде средней арифметической

и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ),  $n$  – количество наблюдений в выборке. Для расчетов использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Проверка статистических гипотез выполнялась при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проспективного исследования физического и психологического функционирования детей с ИАР Челябинской области анализ анкетных данных и показателей выраженности ринологических симптомов заболевания позволил выявить наиболее часто встречающиеся отклонения в группах (табл. 1).

Данные табл. 1 подтверждают значительное снижение основных показателей качества жизни детей с ИАР. Прослеживается закономерное уменьшение величины показателей уровня жизнедеятельности пациентов соответственно степени тяжести протекания аллергического заболевания и качества жизни у детей на фоне применяемой терапии (рис. 1–3).

У респондентов 1-й группы спустя 1 мес. на фоне применяемой терапии отмечено улучшение физического, эмоционального функционирования и, как следствие,

● **Таблица 1.** Оценка качества жизни детей с интермиттирующим аллергическим ринитом на фоне применения десенсибилизирующей терапии

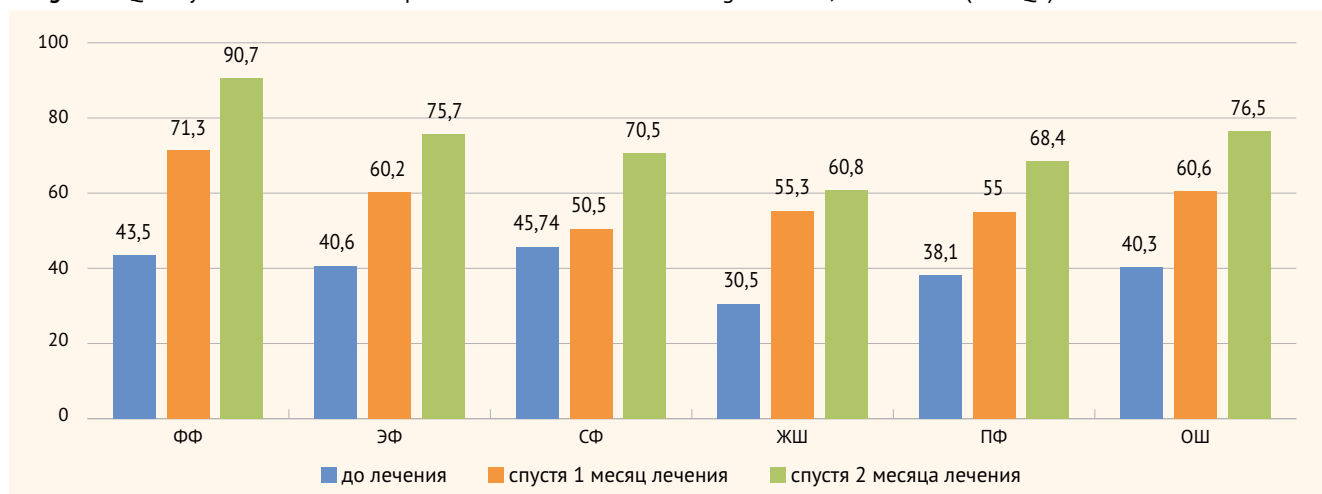
● **Table 1.** Assessment of the quality of life of children with intermittent allergic rhinitis against the background of desensitizing therapy

| Показатель             | До лечения   |              |              | Спустя 1 мес. с начала лечения |               |               | Спустя 2 мес. с начала лечения |               |               |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------------------------|---------------|---------------|--------------------------------|---------------|---------------|
|                        | 1-я группа   | 2-я группа   | 3-я группа   | 1-я группа                     | 2-я группа    | 3-я группа    | 1-я группа                     | 2-я группа    | 3-я группа    |
| Физ. функц. (ФФ)       | 43,50 ± 0,38 | 38,60 ± 0,34 | 32,30 ± 0,49 | 71,3 ± 0,1*                    | 63,4 ± 0,3    | 48,2 ± 0,4*   | 90,70 ± 0,33*                  | 83,60 ± 0,41* | 61,90 ± 0,31* |
| Эмоц. функц. (ЭФ)      | 40,60 ± 0,16 | 36,20 ± 0,27 | 31,80 ± 0,35 | 60,20 ± 0,17*                  | 54,30 ± 0,18  | 49,10 ± 0,15* | 75,70 ± 0,08*                  | 67,50 ± 0,07* | 59,80 ± 0,09* |
| Соц. функц. (СФ)       | 45,74 ± 0,19 | 42,63 ± 0,17 | 40,31 ± 0,16 | 50,50 ± 0,09                   | 43,60 ± 0,07* | 38,60 ± 0,08* | 70,50 ± 0,51*                  | 63,60 ± 0,51* | 58,50 ± 0,51* |
| Жизнь в школе (ЖШ)     | 30,50 ± 0,16 | 27,40 ± 0,18 | 22,10 ± 0,17 | 55,30 ± 0,29*                  | 50,40 ± 0,31  | 43,10 ± 0,33* | 60,8 ± 0,2*                    | 54,9 ± 0,1*   | 51,6 ± 0,4*   |
| Психосоц. функц. (ПСФ) | 38,10 ± 0,06 | 31,30 ± 0,04 | 26,10 ± 0,07 | 55,00 ± 0,42                   | 52,30 ± 0,51  | 48,20 ± 0,47  | 68,40 ± 0,06*                  | 63,70 ± 0,07* | 54,50 ± 0,04* |
| Общая шкала (ОШ)       | 40,30 ± 0,62 | 32,50 ± 0,56 | 29,30 ± 0,56 | 60,60 ± 0,08*                  | 54,50 ± 0,09* | 49,40 ± 0,06* | 76,50 ± 0,23*                  | 69,80 ± 0,28* | 56,30 ± 0,44* |

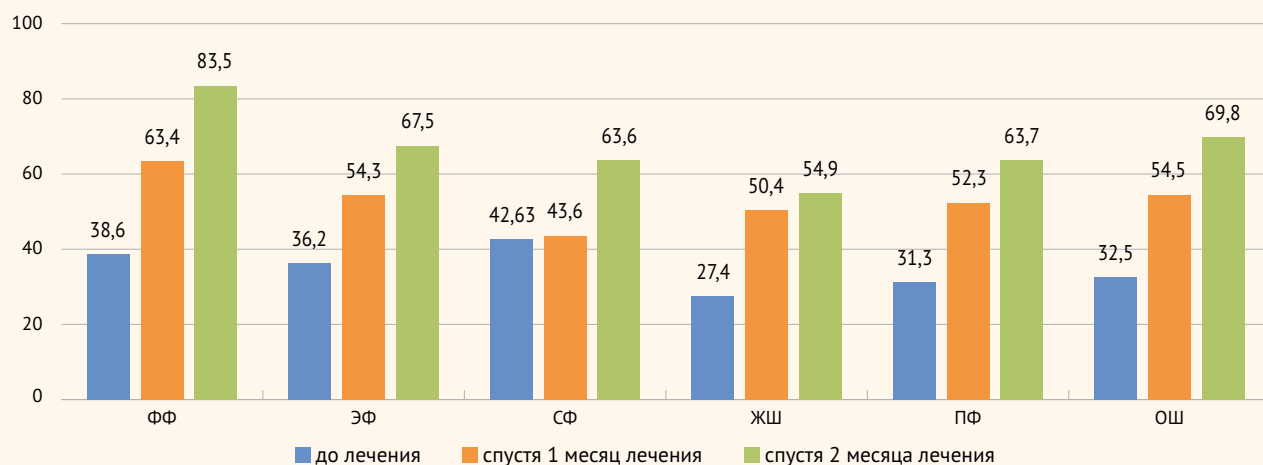
\*Статистически значимые отличия при  $p < 0,05$ .

● **Рисунок 1.** Показатели качества жизни у пациентов с интермиттирующим аллергическим ринитом, легкое течение (PedsQL)

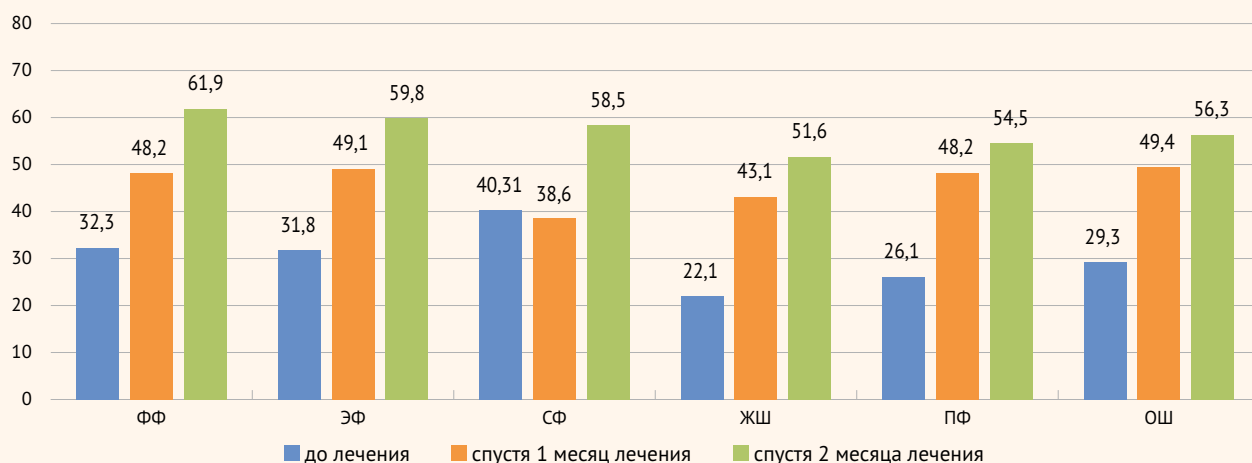
● **Figure 1.** Quality of life indicators in patients with intermittent allergic rhinitis, mild course (PedsQL)



● **Рисунок 2.** Показатели качества жизни у пациентов с интермиттирующим аллергическим ринитом, среднее течение (PedsQL)  
 ● **Figure 2.** Quality of life indicators in patients with intermittent allergic rhinitis, average course (PedsQL)



● **Рисунок 3.** Показатели качества жизни у пациентов с интермиттирующим аллергическим ринитом, тяжелое течение (PedsQL)  
 ● **Figure 3.** Quality of life indicators in patients with intermittent allergic rhinitis, heavy course (PedsQL)



повышение величин показателей социального благополучия и общей шкалы качества жизни.

У пациентов 2-й группы со средним течением ИАР в ходе исследования прослеживалась положительная тенденция в нормализации параметров качества жизни, но в меньшей мере, чем у 1-й группы пациентов. По показателям социального функционирования достоверных изменений за 1 мес. терапии не получено, однако на фоне улучшения остальных величин этот параметр к концу 2-го мес. приблизился к норме, что подтверждает негативное влияние нарушения физиологических процессов на психоэмоциональную сферу деятельности больных.

У пациентов с тяжелым течением ИАР величины показателей качества жизни снижены в значительной мере, причем медикаментозная коррекция достаточно затруднена и даже после 2-месячного курса лечения видно умеренное снижение показателей жизнедеятельности больных. Анализ ответов респондентов по ВАШ показал значительную выраженность ринологических симптомов ИАР. Причем у пациентов всех групп среди классической триады симптомов наиболее выраженными были назальная обструкция и чихание, которые тем не менее успешно

поддавались медикаментозной коррекции, и уже спустя 1 мес. консервативной терапии самочувствие пациентов всех групп имело тенденцию к улучшению (табл. 2).

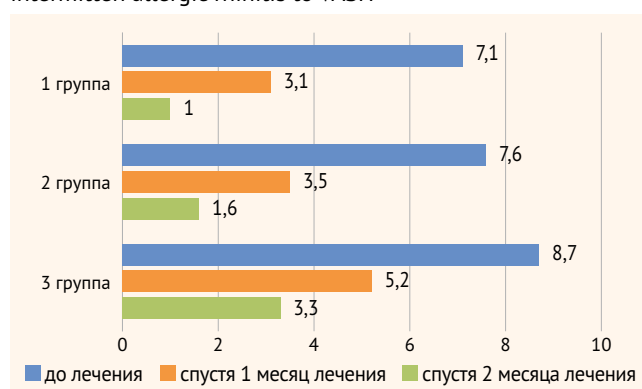
Наиболее яркая положительная динамика прослеживается на фоне назначенного лечения у пациентов 1-й и 2-й групп в виде уменьшения назальной обструкции. Так, по результатам заполнения ВАШ детей с ИАР с легким и средним течением легкое затруднение носового дыхания испытывали всего 10 человек (20%) больных 1-й группы, а остальные не отмечали данного симптома. Пациенты с тяжелым течением ИАР уменьшение назальной обструкции отметили лишь к концу 2-го мес. лечения, что, естественно, положительно повлияло на качество жизни данного контингента обследуемых и было зарегистрировано по данным опросника PedsQL (рис. 4).

Таким образом, проведенный анализ показал, что в структуре респираторных аллергозов в детской популяции Челябинской области превалирует ИАР. Аллергены являются этиологически значимым фактором развития АР. Применение в комплексной терапии блокатора гистаминовых рецепторов цетиризина позволяет в ранние сроки контролировать симптомы аллергии и улучшить качество жизни.

● **Таблица 2.** Динамика симптомов интермиттирующего аллергического ринита по ВАШ  
 ● **Table 2.** Dynamics of symptoms of intermittent rhinitis according to VASH

| Симптомы             | До лечения |            |            | Через 1 мес. с начала лечения |            |            | Через 2 мес. с начала лечения |            |            |
|----------------------|------------|------------|------------|-------------------------------|------------|------------|-------------------------------|------------|------------|
|                      | 3-я группа | 2-я группа | 1-я группа | 3-я группа                    | 2-я группа | 1-я группа | 3-я группа                    | 2-я группа | 1-я группа |
| Назальная обструкция | 8,7        | 7,6        | 7,1        | 5,2                           | 3,5        | 3,1        | 3,3                           | 1,6        | 1,0        |
| Зуд                  | 6,3        | 5,4        | 4,7        | 3,4                           | 2,3        | 2,0        | 2,0                           | 1,9        | 1,2        |
| Чихание              | 7,9        | 6,5        | 5,3        | 4,6                           | 2,2        | 1,9        | 2,4                           | 2,3        | 0,5        |
| Ринорея              | 6,8        | 5,8        | 5,1        | 4,7                           | 3,3        | 2,9        | 2,2                           | 1,9        | 1,1        |

● **Рисунок 4.** Уменьшение назальной обструкции у пациентов с интермиттирующим аллергическим ринитом по ВАШ  
 ● **Figure 4.** Reduction of nasal obstruction in patients with intermittent allergic rhinitis to VASH



## ВЫВОДЫ

На основании оценки проявлений симптомов аллергии со стороны лор-органов, анализа физического и психологического функционирования детей с ИАР подтверждены удобство применения и эффективность курсового лечения цетиризина. Препарат в терапевтических дозах для лечения проявлений аллергического ринита у детей с коморбидными состояниями продемонстрировал достоверный блокирующий эффект  $H_1$ -гистаминовых рецепторов для контроля многофакторных проявлений сенситизации у детей, проживающих в промышленно развитых регионах Южного Урала.

Поступила / Received 17.02.2022  
 Поступила после рецензирования / Revised 02.08.2023  
 Принята в печать / Accepted 11.08.2023

## Список литературы / References

- Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
- Hellings PW, Borrelli D, Pietikainen S, Agache I, Akdis C, Bachert C et al. European Summit on the Prevention and Self-Management of Chronic Respiratory Diseases: report of the European Union Parliament Summit (29 March 2017). *Clin Transl Allergy*. 2017;7:49. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0186-9>.
- Лопатин АС, Чучуева НД. Эпидемиология аллергического ринита в России и в мире. *Российский аллергологический журнал*. 2013;10(2):3–11. <https://doi.org/10.36691/RJA588>.
- Lopatin AS, Chuchueva ND. Prevalence of allergic rhinitis in Russia and all over the world. *Russian Journal of Allergy*. 2013;10(2):3–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA588>.
- Астафьева НГ, Баранова АА, Вишнева ЕА, Дайхес НА, Жестков АВ, Ильина НИ и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2020. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1).
- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Генне НА и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. М.; 2019. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B1%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%85%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%BC%D0%B0-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2019/16550>.
- 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>.
- Коркмазов МЮ, Корнова НВ, Чиньков НА. Характер цефалгии при острых и хронических синуситах, их влияние на качество жизни. *Российская оториноларингология*. 2009;39(2):96–101. Режим доступа: <https://www.med-click.ru/uploads/files/docs/harakter-tsefalgiy-pri-ostryh-i-hronicheskikh-sinusitah-ih-vliyanie-na-kachestvo-zhizni.pdf>.
- Korkmazov MYu, Kornova NV, Chin'kov NA. The nature of cephalgia in acute and chronic sinusitis, their impact on the quality of life. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2009;39(2):96–101. (In Russ.) Available at: <https://www.med-click.ru/uploads/files/docs/harakter-tsefalgiy-pri-ostryh-i-hronicheskikh-sinusitah-ih-vliyanie-na-kachestvo-zhizni.pdf>.
- Хайтов МР, Намазова-Баранова ЛС, Чучалин АГ, Дайхес НА, Ильина НИ, Курбачева ОМ и др. ARIA 2016: Современные направления оказания медицинской помощи больным аллергическим ринитом в свете требо-
- ваний прецизионной медицины. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(3):46–54. <https://doi.org/10.36691/RJA512>.
- Khaitov MR, Namazova-Baranova LS, Chuchalin AG, Daikhes NA, Ilina NI, Kurbacheva OM et al. ARIA 2016: Integrated care pathways for predictive medicine across the life cycle. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(3):46–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA512>.
- Талибов АХ, Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Кривопапов АА, Гришаев НВ. Персонализированный подход к повышению качества жизни и психофизической готовности спортсменов-гиревиков коррекцией сенсорных и вазомоторных расстройств лор-органов. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(4):29–41. <https://doi.org/10.14529/hsm210404>.
- Talibov AKh, Korkmazov MYu, Lengina MA, Krivopalov AA, Grishaev NV. 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*. 2021;21(4):29–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm210404>.
- Шишова АС, Коркмазов МЮ. 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;24(3):62–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
- Shisheva AK, Korkmazov MYu. Socio-economic aspects hospital help optimization for patient with pathology of nose and paranasal sinuses in the large industrial city conditions. *Vestnik Yuzhno-Uralskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Obrazovanie, Zdravookhranenie, Fizicheskaya Kultura*. 2011;24(3):62–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
- Свиштушкин ВМ, Никифорова ГН, Артамонова ПС, Шевчик ЕА. Современные возможности патогенетической терапии больных аллергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2020;(6):101–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-101-106>.
- Svistushkin VM, Nikiforova GN, Artamonova PS, Shevchik EA. Modern possibilities of pathogenetic therapy of patients with allergic rhinitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(6):101–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-101-106>.
- Ильина НИ, Курбачева ОМ, Павлова КС, Ильина ЕВ. Скрининговое эпидемиологическое исследование (GAZLEN) по выявлению аллергических заболеваний и заболеваний органов дыхания в России. *Российский аллергологический журнал*. 2009;(3):1.

- Ilina NI, Kurbacheva OM, Pavlova KS, Ilina EV. Screening epidemiological study (GA2LEN) for the detection of allergic diseases and respiratory diseases in Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2009;(3):1. (In Russ.)
13. Хаитов МР, Намазова-Баранова ЛС, Ильина НИ, Курбачева ОМ, Bachert C, Hellings PW 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/RAJ.2020.17.1.001>.
  - Khaitov MR, Namazova-Baranova L, Ilyina N, Kurbacheva O, Bachert C, Hellings P 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/RAJ.2020.17.1.001>.
  14. Шамова АГ, Гомзина ЕГ. Распространенность сочетанных форм аллергического ринита у детей старшего школьного возраста. В: *Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: IV российский конгресс*. М.: Медпрактика-М; 2005. 112 с.
  15. Schuler IV CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2021;41(4):613–625. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.07.010>.
  16. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol*. 2020;11:1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>.
  17. Dharmia C, Lefebvre DL, Tran MM, Lou WY, Subbarao P, Becker AB et al. Patterns of allergic sensitization and atopic dermatitis from 1 to 3 years: Effects on allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(1):48–59. <https://doi.org/10.1111/cea.13063>.
  18. Баранов АА, Хаитов РМ. (ред.) *Аллергология и иммунология*. М.: Педиатрб; 2020. 512 с.
  19. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Canonica GW et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):95. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>.
  20. Blaiss MS, Hamnerby E, Robinson S, Kennedy-Martin T, Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(1):43–52. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.028>.
  21. Дубинец ИД, Коркмазов МЮ, Коркмазов АМ, Смирнов АА, Горбунов АВ. 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>.
  - Dubinet ID, Korkmazov MYu, Korkmazov AM, Smirnov AA, Gorbunov AV. Comparative analysis of the nature and dynamics of the surgical treatment of patients with chronic otitis media according to the otorhinolaryngological department of the city of Chelyabinsk. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;82(55):64–65. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
  22. Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberg P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(1):19–43. [https://doi.org/10.1016/S0889-8561\(03\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8561(03)00104-8).
  23. Коркмазов АМ, Коркмазов МЮ. 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, Korkmazov M. Methods of correction of the functional infringements of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the multiple shell of the nose region with use of ultrasound cavitation. *Russian Journal of Immunology*. 2018;21(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
  24. Дубинец ИД, Синицкий АИ, Коркмазов МЮ, Черных ЕИ, Кухтик СЮ. 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>.
  - Dubinet ID, Sinitskiy AI, Korkmazov MYu, Chernykh EI, Kukhtik SYu. 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>.
  25. Nemati S, Jafari Shakib R, Shakiba M, Araghi N, Azimi SZ. Allergic Rhinitis in Adults with Chronic Suppurative Otitis Media. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2015;27(81):261–266. <https://doi.org/10.22038/IJORL.2015.4518>.
  26. Коркмазов МЮ, Крюков АИ, Дубинец ИД, Тюхай МВ, Учаев ДА, Маркелов АВ. Классификация структурных изменений костной ткани при хроническом гнойном среднем отите. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(3):16–21. <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
  - Korkmazov MYu, Kryukov AI, Dubinet ID, Tyukhai MV, Uchaev DA, Markelov AV. 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>.
  27. Дубинец ИД, Коркмазов МЮ, Синицкий АИ, Сычугов ГВ, Тюхай МВ. 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 ID, Korkmazov MYu, Sinitskiy AI, Sychugov GV, Tyukhai MV. 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>.
  28. Дубинец ИД, Коркмазов МЮ, Синицкий АИ, Учаев ДА, Ангелович МС. 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 ID, Korkmazov MYu, Sinitskiy AI, Uchaev DA, Angelovich MS. 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. Roditi RE, Shin JJ. The Influence of Age on the Relationship Between Allergic Rhinitis and Otitis Media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(12):68. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0826-2>.
  30. Дубинец ИД. Классификационные критерии первичного диагноза хронического гнойного среднего отита. *Российский медицинский журнал*. 2020;26(6):431–438. <https://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-6-431-438>.
  - Dubinet ID. Classification criteria for the primary diagnosis of chronic suppurative otitis media. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2020;26(6):431–438. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-6-431-438>.
  31. Дубинец ИД, Куренков ЕЛ, Кофанов ПВ. Влияние характера морфологических изменений слизистой оболочки среднего уха на течение репаративных процессов в неотимпанальной мембране при реконструктивно-санитирующей операции у больных с хроническим средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2007;(5):11–14. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2007/5/>.
  - Dubinet ID, Kurenkov EL, Kofanov PV. Effects of morphological changes in the middle ear mucosa on reparative processes in the neotympanic membrane in reconstructive sanative operation in patients with chronic otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2007;(5):11–14. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2007/5/>.
  32. Коркмазов МЮ, Зырянова КС, Дубинец ИД, Корнова НВ. 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 MYu, Zyryanova KS, Dubinet ID, Kornova NV. 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>.
  33. Смирнов ДС, Курбачева ОМ. Современный взгляд на терапию аллергического ринита при его сочетании с бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2021;(6):92–98. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-92-98>.
  - Smirnov DS, Kurbacheva OM. The modern view of treatment of allergic rhinitis and its combination with bronchial asthma. *Meditinskiy Sovet*. 2021;(6):92–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-92-98>.
  34. Коркмазов МЮ, Дубинец ИД, Ленгина МА, Солодовник АВ. 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 MYu, Dubinet ID, Lengina MA, Solodovnik AV. 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>.
  35. Ильина НИ. Аллергия – это междисциплинарная проблема. Только на стыке специальностей можно достичь успеха в ее лечении. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2012;(2):2–5. Режим доступа: [https://umedp.ru/magazines/effektivnaya\\_farmakoterapiya\\_allergologiya\\_i\\_immunologiya\\_2\\_2012.html?electronic\\_version](https://umedp.ru/magazines/effektivnaya_farmakoterapiya_allergologiya_i_immunologiya_2_2012.html?electronic_version).
  - Ilyina NI. Allergy is a multidisciplinary problem. Only at the intersection of specialties can you achieve success in its treatment. *Effective Pharmacotherapy. Allergy and Immunology*. 2012;(2):2–5. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/magazines/effektivnaya\\_farmakoterapiya\\_allergologiya\\_i\\_immunologiya\\_2\\_2012.html?electronic\\_version](https://umedp.ru/magazines/effektivnaya_farmakoterapiya_allergologiya_i_immunologiya_2_2012.html?electronic_version).
  36. Koberlein J, Kothe AC, Sieber J, Mosges 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/APJ264.31.2.2013>.
  37. Щетинин СА, Гизингер ОА, Коркмазов МЮ. Клинические проявления и дисфункции иммунного статуса у детей с хроническим аденоидитом и методы их коррекции с использованием озонотерапии. *Российский иммунологический журнал*. 2015;9(3):255–257. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27342348>.
  - Shchetinin SA, Gizinger OA, Korkmazov MYu. Clinical manifestations and dysfunctions of the immune status in children with chronic adenoiditis and

- methods of their correction using ozone therapy. *Russian Journal of Immunology*. 2015;9(3):255–257. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27342348>.
38. Назарова ЕВ, Ильина НИ. Аллергический ринит: актуальные подходы к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2012;(2):18–24. Режим доступа: [https://umedp.ru/magazines/effektivnaya\\_farmakoterapiya\\_allergologiya\\_i\\_immunologiya\\_2\\_2012.html?electronic\\_version](https://umedp.ru/magazines/effektivnaya_farmakoterapiya_allergologiya_i_immunologiya_2_2012.html?electronic_version).
  - Nazarova EV, Ilyina NI. Allergic rhinitis: current approaches to diagnosis and treatment. *Effective Pharmacotherapy. Allergy and Immunology*. 2012;(2):18–24. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/magazines/effektivnaya\\_farmakoterapiya\\_allergologiya\\_i\\_immunologiya\\_2\\_2012.html?electronic\\_version](https://umedp.ru/magazines/effektivnaya_farmakoterapiya_allergologiya_i_immunologiya_2_2012.html?electronic_version).
  39. Кормазов МЮ, Солодовник АВ, Кормазов АМ, Ленгина МА. 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 MYu, Solodovnik AA, Korkmazov AM, Lengina MA. 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>.
  40. Зырянова КС, Кормазов МЮ, Дубинец ИД. 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 KS, Korkmazov MYu, Dubinets ID. The role of elimination-irrigation therapy in the treatment and prevention of diseases of ENT organs in children. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2013;(3):27–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26659275>.
  41. Гизингер О, Шетинин С, Кормазов М, Никушкина К. Озонированное масло в комплексной терапии хронического аденоидита у детей. *Врач*. 2015;(7):56–59. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/25877305-2015-07-14>.
  - Gizinger O, Shchetinin S, Korkmazov M, Nikushkina K. Ozonated oil in the combination therapy of adenoiditis in children. *Vrach*. 2015;(7):56–59. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/25877305-2015-07-14>.
  42. Баранов АА, Лобзин ЮВ, Намазова-Баранова ЛС, Таточенко ВК, Усков АН, Куличенко ТВ и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации*. М.; 2020. 35 с. Режим доступа: [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/ОРВИ%20дети%20СПРv1\\_2019%20-%20финал.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/ОРВИ%20дети%20СПРv1_2019%20-%20финал.pdf).
  - Vasco CTC, Morais HC, Avelino MAG. 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>.
  44. Кормазов МЮ, Ленгина МА. Необходимость дополнительных методов реабилитации больных с кохлео-вестибулярной дисфункцией. *Вестник оториноларингологии*. 2012;(55):76–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yncybyq>.
  - Korkmazov MYu, Lengina MA. The need for additional methods of rehabilitation of patients with cochleo-vestibular dysfunction. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;(55):76–77. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yncybyq>.
  45. Богомилский МР, Асманов АИ, Бабакин ЛА. Педиатрические и оториноларингологические аспекты аллергического ринита. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010;(4):81–88. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15254226>.
  - Bogomilsky MR, Asmanov AI, Babakin LA. Pediatric and otorhinolaryngological aspects of allergic rhinitis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2010;(4):81–88. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15254226>.
  46. Sehanobish E, Asad M, Jerschow E. New concepts for the pathogenesis and management of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022;22(1):42–48. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000795>.
  47. Stevens WW, Staudacher AG, Hulse KE, Carter RG, Winter DR, Abdala-Valencia H et al. Activation of the 15-lipoxygenase pathway in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):600–612. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.031>.
  48. Крюков АИ, Туровский АБ, Колбанова ИГ, Лучшева ЮВ, Мусаев КМ, Карасов АБ. Проблема лечения синусита на фоне аллергического ринита. *Медицинский совет*. 2019;(8):110–114. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-110-114>.
  - Kryukov AI, Turovsky AB, Kolbanova IG, Luchsheva YuV, Musaev KM, Karasov AB. The problem with treating sinusitis against the background of allergic rhinitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(8):110–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-110-114>.
  49. Кормазов МЮ, Ангелович МС, Ленгина МА, Ястремский АП. 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 MYu, Angelovich MS, Lengina MA, Yastremsky AP. 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>.
  50. Fokkens W, Lund V, Hopkins C, Hellings PV, 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>.
  51. Segboer CL, Terreehorst I, Gevorgyan A, Hellings PW, van Drunen CM, Fokkens WJ. Quality of Life Is Significantly Impaired in Nonallergic Rhinitis Patients. *Allergy*. 2018;73(5):1094–1100. <https://doi.org/10.1111/all.13356>.
  52. Ленгина МА, Кормазов МЮ, Синицкий АИ. 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 MA, Korkmazov MYu, Sinitsky AI. Nose oksidativnogo's biochemical indicators of the stress of the mucous membrane of the cavity at rinosseptoplastika and possibility of their correction. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2012;(6):96–100. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18413767&>.
  53. Кормазов МЮ, Ленгина МА, Кормазов АМ. Биохимические показатели характера оксидативного стресса в зависимости от проводимой послеоперационной терапии у пациентов, перенесших внутриносые хирургические вмешательства. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(55):33–35. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27636512>.
  - Korkmazov MYu, Lengina MA, Korkmazov AM. Biochemical parameters of the nature of oxidative stress depending on the postoperative therapy in patients who underwent intra-nasal surgical interventions. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(55):33–35. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27636512>.
  54. Кунельская НЛ, Туровский АБ, Изотова ГН, Талалайко ЮВ, Киселева ОА. Возможности ингаляционного применения комбинированных препаратов в лечении острого синусита. *Медицинский совет*. 2014;(3):28–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-3-28-31>.
  - Kunelskaya NL, Turovsky AB, Izotova GN, Talalayko YuV, Kiselyova OA. Options for the Use of Combination Inhalers in the Treatment of Acute Sinusitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(3):28–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-3-28-31>.
  55. Degtiareva IN, Fadeeva NI, Budanova LI, Kuzovkin VA, Stebaeva LF. 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>.
  56. Кормазов МЮ. Теории биорезонанса и возможности его применения в лор-практике. *Российская оториноларингология*. 2009;39(2):92–96. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14565166>.
  - Korkmazov MYu. Theories of bioresonance and the possibility of its application in ENT practice. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2009;39(2):92–96. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14565166>.
  57. Кормазов МЮ. Биорезонанс. Основные принципы биорезонансной и электромагнитной терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(2):59–61. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10334405>.
  - Korkmazov MYu. Bioresonance. Main principles of bioresonance and electromagnetic therapy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2008;(2):59–61. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10334405>.
  58. Ammerschlager H, Klein P, Weiser M, Oberbaum M. Treatment of Inflammatory Diseases of the Upper Respiratory Tract – Comparison of a Homeopathic Complex Remedy with Xylometazoline. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2005;12(1):24–31. <https://doi.org/10.1159/000082934>.
  59. Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Меркушина АВ, Дедова МГ. 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 VM, Nikiforova GN, Merkusheva AV, Dedova MG. 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>.
  60. Кормазов МЮ, Кормазов АМ, Дубинец ИД, Смирнов АА, Корнова НВ. Влияние немедикаментозной терапии на сроки реабилитации и занятие стеновой стрельбой после перенесенных ринохирургических вмешательств. *Человек. Спорт. Медицина*. 2020;20(S1):136–144. <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
  - Korkmazov MYu, Korkmazov AM, Dubinets ID, Smirnov AA, Kornova NV. Influence of Non-Drug Therapy on Rehabilitation Time and Skeet Shooting after Rhinosurgical Interventions. *Human. Sport. Medicine*. 2020;20(S1):136–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
  61. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Naclerio RM, Chao J, Amin N et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2447–2449. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.023>.
  62. Жмеренецкий КВ, Сазонова ЕН, Воронина НВ, Томила ГС, Сенькевич ОА, Гороховский ВС и др. COVID-19: только научные факты. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2020;(1):5–22. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20201/202010.aspx>.
  - Zhmerenetsky KV, Sazonova EN, Voronina NV, Tomilka GS, Senkevich OA, Gorokhovskiy VS et al. COVID-19: Scientific facts only. *Far East Medical Journal*.

- 2020;(1):5–22. (In Russ.) Available at: <http://eport.fesmu.ru/dmj/2020/202010.aspx>.
63. Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, Interferon-Like Cytokines, and Their Receptors. *Immunol Rev*. 2004;202:8–32. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x>.
  64. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. 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>.
  65. Popovich SV, Katerenchuk IP, Traumeel S – Bioregulatory Approach in the Treatment of Inflammation. *The Moldovan Medical Journal*. 2017;60(2):45–48. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1051099>.
  66. Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Смирнов ИВ. Значение биорегуляторной терапии при лечении риносинусита. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;2(II):51–53. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Znachenie\\_bioregulyacionnoy\\_terapii\\_pri\\_lechenii\\_rinosinusita](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Znachenie_bioregulyacionnoy_terapii_pri_lechenii_rinosinusita).  
Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Smirnov IV. The Importance of Bioregulatory Therapy in the Treatment of Rhinosinusitis. *RMJ. Medical Review*. 2019;2(II):51–53. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Znachenie\\_bioregulyacionnoy\\_terapii\\_pri\\_lechenii\\_rinosinusita](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Znachenie_bioregulyacionnoy_terapii_pri_lechenii_rinosinusita).
  67. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(86):8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>.
  68. Абалевич ММ, Абдрахманова СО, Астафьева НГ, Вавилова ВП, Гаращенко ТИ, Генне НА и др. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. М.: Оригинал-макет; 2017. 80 с. Режим доступа: [https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/RADAR\\_2018.pdf](https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/RADAR_2018.pdf).
  69. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. How young can children reliably and validly self-report their health-related quality of life?: An analysis of 8,591 children across age subgroups with the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:1. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-5-1>.
  70. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory. *Medical Care*. 1999;37(2):126–139. <https://doi.org/10.1097/00005650-199902000-00003>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.Д. Дубинец**  
 Концепция и дизайн исследования – **Е.А. Гилифанов, И.Д. Дубинец**  
 Написание текста – **М.А. Ленгина, И.Д. Дубинец, А.М. Коркмазов**  
 Сбор и обработка материала – **Е.О. Киселева, А.М. Коркмазов**  
 Обзор литературы – **М.А. Ленгина, А.М. Коркмазов, С.В. Клепиков**  
 Перевод на английский язык – **М.А. Ленгина, С.В. Клепиков**  
 Анализ материала – **Е.А. Гилифанов, И.Д. Дубинец**  
 Статистическая обработка – **М.А. Ленгина, Е.О. Киселева**  
 Редактирование – **Е.А. Гилифанов**  
 Утверждение окончательного варианта статьи – **И.Д. Дубинец**

### Contribution of authors:

Concept of the article – **Irina D. Dubinets**  
 Study concept and design – **Evgeny A. Gilifanov, Irina D. Dubinets**  
 Text development – **Maria A. Lengina, Irina D. Dubinets, Arsen M. Korkmazov**  
 Collection and processing of material – **Ekaterina O. Kiseleva, Arsen M. Korkmazov**  
 Literature review – **Maria A. Lengina, Arsen M. Korkmazov, Semyon V. Klepikov**  
 Translation into English – **Maria A. Lengina, Semyon V. Klepikov**  
 Material analysis – **Evgeny A. Gilifanov, Irina D. Dubinets**  
 Statistical processing – **Maria A. Lengina, Ekaterina O. Kiseleva**  
 Editing – **Evgeny A. Gilifanov**  
 Approval of the final version of the article – **Irina D. Dubinets**

### Информация об авторах:

**Коркмазов Мусос Юсуфович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [Korkmazov74@gmail.com](mailto:Korkmazov74@gmail.com)  
**Ленгина Мария Александровна**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [Danilenko1910@mail.ru](mailto:Danilenko1910@mail.ru)  
**Дубинец Ирина Дмитриевна**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [89124728166@mail.ru](mailto:89124728166@mail.ru)  
**Коркмазов Арсен Мусосович**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [Korkmazov09@gmail.com](mailto:Korkmazov09@gmail.com)  
**Смирнов Антон Александрович**, ассистент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [smirnoff28@rambler.ru](mailto:smirnoff28@rambler.ru)

### Information about the authors:

**Musos Yu. Korkmazov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia; [Korkmazov09@gmail.com](mailto:Korkmazov09@gmail.com)  
**Maria A. Lengina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia; [Danilenko1910@mail.ru](mailto:Danilenko1910@mail.ru)  
**Irina D. Dubinets**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia; [89124728166@mail.ru](mailto:89124728166@mail.ru)  
**Arsen M. Korkmazov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia; [Korkmazov09@gmail.com](mailto:Korkmazov09@gmail.com)  
**Anton A. Smirnov**, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia; [smirnoff28@rambler.ru](mailto:smirnoff28@rambler.ru)

# Терапия острого риносинусита у пациентов с аллергическим ринитом: возможности реализации расширенного контроля воспаления

В.М. Свистушкин<sup>1</sup>, Г.Н. Никифорова<sup>1✉</sup>, gn\_nik\_63@mail.ru, А.Б. Киселев<sup>2</sup>, В.И. Чаукина<sup>2</sup>, Е.А. Шевчик<sup>1</sup>, П.А. Кочетков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

## Резюме

**Введение.** Сочетание аллергического ринита (АР) с острым инфекционным риносинуситом (ОРС) может приводить к усилению воспаления и обуславливает более тяжелое течение ОРС.

**Цель.** Изучить влияние ряда неседативных H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов на выраженность клинических проявлений у взрослых пациентов с ОРС на фоне АР в рамках рутинной врачебной практики.

**Материалы и методы.** Из выборки пациентов с ОРС на фоне АР, которым был назначен бензгидрилпиперазинил-бутилметилксантина сукцинат (Теоритин® МФ, 4 мг/сут) или дезлоратадин (по МНН, 5 мг/сут) методом простой рандомизации сформировали 1-ю (75 участников) и 2-ю (85 участников) группу соответственно. Курс терапии составил 14 дней. Оценивали изменения показателей индексов назальных симптомов, риноскопических и неназальных симптомов на повторных визитах, сроки достижения нулевых значений индексов, доли пациентов с редукцией симптомов через 3 и 7 дней лечения, потребность в использовании назальных деконгестантов и изменения показателей качества жизни.

**Результаты и обсуждение.** За первые 3 дня лечения в 1-й группе носовое дыхание улучшилось у 91% (95% ДИ 81–96%) участников против 56% (95% ДИ 45–67%) во 2-й группе,  $p < 0,001$ ; ринорея купировалась у 76% (95% ДИ 65–85%) и 62% (95% ДИ 51–72%) в 1-й и во 2-й группе соответственно. К 7-му дню лечения полное восстановление носового дыхания отмечалось в 1-й группе у 71% (95% ДИ 59–80%), во 2-й – у 41% (95% ДИ 31–52%) участников ( $p = 0,014$ ); ринорея купировалась у 61% (95% ДИ 49–72%) участников в 1-й группе и 37% (95% ДИ 27–48%) – во 2-й,  $p = 0,001$ . В 1-й группе деконгестанты использовали 20% (95% ДИ 12–31%) участников, во 2-й – 35% (95% ДИ 25–47%),  $p = 0,031$ . Межгрупповая разница была значима в отношении продолжительности и частоты применения вспомогательной терапии,  $p < 0,05$ .

**Заключение.** Теоритин по сравнению с дезлоратадином обеспечивал более выраженное уменьшение назальных и неназальных симптомов, а также купирование риноскопических признаков воспаления в более короткие сроки. Применение препарата Теоритин® МФ способствовало сокращению потребности (сроки и частота) в использовании назальных деконгестантов.

**Ключевые слова:** носовое дыхание, ринорея, H<sub>1</sub>-антигистаминные неседативные препараты, Теоритин® МФ, дезлоратадин

**Для цитирования:** Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Киселев АБ, Чаукина ВИ, Шевчик ЕА, Кочетков ПА. Терапия острого риносинусита у пациентов с аллергическим ринитом: возможности реализации расширенного контроля воспаления. *Медицинский совет.* 2023;17(19):125–135. <https://doi.org/10.21518/ms2023-358>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Therapy of acute rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis: possibilities for implementing advanced control of inflammation

Valeriy M. Svistushkin<sup>1</sup>, Galina N. Nikiforova<sup>1✉</sup>, gn\_nik\_63@mail.ru, Alexey B. Kiselev<sup>2</sup>, Viktoria A. Chaukina<sup>2</sup>, Elena A. Shevchik<sup>1</sup>, Petr A. Kochetkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

## Abstract

**Introduction.** Allergic rhinitis (AR) in conjunction with acute infectious rhinosinusitis (ARS) can lead to increased inflammation and contributes to a more severe course of ARS.

**Aim.** To study the effect of some non-sedating H<sub>1</sub>-antihistamines on the severity of clinical presentations in adult patients with ARS and underlying AR as part of routine medical practice.

**Materials and methods.** Group 1 (75 patients) and Group 2 (85 patients) were generated through simple randomization from the patient population with ARS and underlying AR, who were prescribed benzhydryl-piperazinyl-butylmethylxanthine succinate (Teoritin® MF, 4 mg/day) or desloratadine (INN, 5 mg/day), respectively. The course of therapy was 14 days. The estimated parameters included changes in indices of nasal symptoms, rhinoscopic and non-nasal symptoms during follow-up visits, time

to reach zero indices, the proportions of patients, whose symptoms reduced after 3 and 7 days of treatment, the need for the use of nasal decongestants and changes in quality of life measures.

**Results and discussion.** During the first 3 days of treatment, nasal breathing improved in 91% (95% CI 81–96%) of patients in Group 1 vs 56% (95% CI 45–67%) in Group 2,  $p < 0.001$ ; rhinorrhea was relieved in 76% (95% CI 65–85%) and 62% (95% CI 51–72%) in Groups 1 and 2, respectively. By Day 7 of treatment, complete restoration of nasal breathing was observed in 71% of patients in Group 1 (95% CI 59–80%), and in 41% (95% CI 31–52%) in Group 2 ( $p = 0.014$ ); rhinorrhea was relieved in 61% (95% CI 49–72%) of patients in Group 1 and 37% (95% CI 27–48%) in Group 2,  $p = 0.001$ . Decongestants were used by 20% (95% CI 12–31%) of patients in Group 1, and by 35% (95% CI 25–47%) of patients in Group 2,  $p = 0.031$ . The between-group difference was significant in terms of duration and frequency of adjuvant therapy,  $p < 0.05$ .

**Conclusion.** In comparison with desloratadine, it provided a more pronounced reduction of nasal and non-nasal symptoms, as well as relief of rhinoscopic signs of inflammation in a shorter time. The use of Teoritin® MF contributed to the reduction in the need (duration and frequency) for nasal decongestants.

**Keywords:** nasal breathing, rhinorrhea,  $H_1$ -antihistamines non-sedative, Teoritin, desloratadin

**For citation:** Svistushkin VM, Nikiforova GN, Kiselev AB, Chaukina VA, Shevchik EA, Kochetkov PA. Therapy of acute rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis: possibilities for implementing advanced control of inflammation. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(19):125–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-358>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Верхние отделы дыхательных путей являются одним из локусов, в которых происходит наиболее активное взаимодействие организма с окружающей средой. В частности, слизистая оболочка полости носа практически непрерывно подвергается воздействию различных факторов, в т. ч. поллютантов, аэроаллергенов и патогенов [1].

Одним из наиболее частых заболеваний, характеризующихся инфекционно-воспалительными изменениями слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), является острый риносинусит (ОРС) [2, 3]. Поражение назального эпителия чаще всего осуществляется респираторными вирусами, которые через активацию толл-подобных рецепторов 3, 7 и 9-го типа индуцируют синтез и секрецию интерферонов (ИФН)  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\lambda$ , провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкинов 1 $\beta$ , 6 и 8 и фактора некроза опухоли альфа [4–6]. Указанные вещества являются мощными индукторами воспаления и рекрутерами нейтрофилов и макрофагов, а в более поздние этапы за счет присоединения секреции ИФН $\gamma$  – Т-хелперов 1-го типа и цитотоксических лимфоцитов, что в итоге обуславливает развитие отека, изменение реологии слизи и энергетических процессов в мерцательном эпителии, а также прямое разрушение эпителиальных клеток. Возникающие вследствие обструкции соустьев нарушение дренажа и застой слизи с большим количеством разрушенных клеток в ОНП способствуют активации бактериальных патогенов [2, 7]. Несмотря на отсутствие точных данных о распространенности ОРС в человеческой популяции, можно ориентироваться на то, что более половины случаев острых респираторных вирусных инфекций протекают с вовлечением слизистой оболочки полости носа, носоглотки и ОНП. Таким образом, примерная оценка ежегодной встречаемости эпизодов ОРС среди взрослого населения России составила не менее 10 млн за 2022 г.<sup>1</sup>

ОРС может негативно влиять на патогенез других заболеваний, поражающих слизистую оболочку дыхательных путей, например, аллергического ринита (АР). Вместе с тем в научной литературе имеются многочисленные указания на значимые клинические особенности течения ОРС у пациентов с АР [7–9]. Респираторные вирусы в мазках со слизистой оболочки носоглотки у пациентов с АР методом полимеразной цепной реакции обнаруживались в 1,7 раза чаще, чем у пациентов, не страдающих аллергическими заболеваниями [10]. Это согласуется с результатами ряда исследований, продемонстрировавших более высокий риск развития ОРС у пациентов с АР и другими аллергическими заболеваниями (относительный риск (ОР) 1,55–3,03), чем у здоровых лиц той же возрастной категории [11–14]. При этом у пациентов с АР эпизоды ОРС, протекающие более продолжительное время и с более яркими проявлениями, регистрируются до 15 раз чаще [9, 15, 16].

Взаимосвязь между АР и ОРС является многофакторной. Ряд авторов обращают внимание на то, что пациенты с АР даже в период ремиссии имеют минимальный (субклинический) уровень воспаления слизистой оболочки полости носа, обусловленный гиперэкспрессией эпителиальной молекулой межклеточной адгезии (ICAM-1) [17, 18]. Кроме того, известно, что наблюдаемая у пациентов с АР поляризация иммунного ответа в сторону Т-хелпера 2-го типа сочетается со значимым снижением эффективности противовирусного ответа, включая уровень продукции ИФН $\gamma$  [18, 19]. Наряду с угнетением иммунологической защитной функции, патофизиологические механизмы АР способствуют нарушению и механического барьера слизистой оболочки носа и ОНП. У пациентов с АР отмечается снижение экспрессии белков плотного соединения [20], что в совокупности с нарушением мукоцилиарного клиренса на фоне аллергического воспаления [21] способствует быстрому развитию инфекционного воспаления в данной области – ОРС [2, 20].

Важно отметить, что при АР и ОРС патофизиологические механизмы реализуются в одном органе-мишени, что приводит к усилению проявлений воспаления и может

<sup>1</sup> Инфекционная заболеваемость. За январь – декабрь 2022 г. Режим доступа: <https://www.iminf.ru/areas-of-analysis/health/perechen-zabolevanij?territory=1/>.

обуславливать более тяжелое течение ОРС [2]. Среди медиаторов инфекционного воспаления, наслаивающегося на аллергическое, следует отметить гистамин. Вопреки распространенному восприятию этой молекулы как участника сугубо аллергического воспаления, имеются данные, свидетельствующие о значимом повышении уровня гистамина при острых респираторных вирусных инфекциях до сравнимого с таковым при обострении аллергических заболеваний [22–24].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям антигистаминные средства системного действия последнего поколения, не обладающие седативным эффектом (нсН<sub>1</sub>-АГ), показаны для лечения больных АР в качестве одного из препаратов 1-й степени [25], а при ОРС применяются только при наличии сопутствующих аллергических заболеваний и в частности АР [3, 7].

**Цель** – изучение влияния ряда нсН<sub>1</sub>-АГ на состояние и выраженность клинических проявлений у взрослых пациентов с ОРС на фоне АР в рамках рутинной врачебной практики в наблюдательном исследовании.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное многоцентровое неинтервенционное открытое сравнительное исследование в параллельных группах проводилось в период с апреля по август-сентябрь 2021 г. в лечебно-профилактических учреждениях Москвы и Новосибирска (здесь набор пациентов проводился до 24 сентября ввиду сохранения цветения на фоне аномально высоких температур). Поиск пациентов для отбора с целью включения в наблюдение велся среди взрослых пациентов с ОРС легкого или среднетяжелого течения на фоне сезонного обострения АР, обратившихся амбулаторно с характерными для данной патологии жалобами. Диагноз ОРС устанавливался на основании жалоб на усиление затруднения носового дыхания, ринореи, изменения характера выделений из носа, появления неприятных ощущений, тяжести/болезненности в голове или в области проекции ОНП и характерных изменений по данным риноскопии. Из пула данных пациентов, которым на приеме в рамках рутинной практики был назначен один из нсН<sub>1</sub>-АГ: дезлоратадин (по МНН любого производства, зарегистрированного в РФ) или бензгидрилпиперазинилбутилметилксантина сукцинат (Теоритин® МФ, РУ №ЛП-005435, АО «Валента Фарм», Россия) и которые письменно выразили свое информированное согласие на участие в наблюдении, случайным образом (методом простой рандомизации) формировались две группы для участия в исследовании. В наблюдение не включались пациенты, у которых тяжесть состояния или имеющиеся сопутствующие заболевания могли помешать участвовать в данном исследовании, влиять на проявления ОРС или затруднять сбор и интерпретацию оцениваемых данных. Лечение наблюдаемых пациентов проводилось в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом РФ, по ведению больных АР и ОРС [3, 25].

Из пациентов, которые в составе комплексной терапии ОРС осуществляли прием препарата Теоритин® МФ

(по 1 таблетке 4 мг 1 раз в день курсом 14 дней), была сформирована 1-я группа, во 2-ю группу включались пациенты, получавшие по аналогичной схеме дезлоратадин 5 мг (по МНН).

Наблюдение за участниками осуществлялось на протяжении максимум 30 дней. После включения в исследование (визит 1) проводилось минимум 2 очных визита к врачу-исследователю с интервалом в 7 дней: на 7 ± 1 день (визит 2) и на 14 ± 1 день от начала лечения (визит 3). На 28 ± 2 дня от включения в исследование производилось интервьюирование пациента по телефону (визит 4).

На всех очных визитах проводился опрос и оториноларингологический осмотр пациентов. Выраженность указанных назальных жалоб, местных признаков воспаления в полости носа и носоглотке и других симптомов оценивали с помощью 4-балльной шкалы, где 0 баллов соответствовало отсутствию/купированию признака, а 3 балла – его максимальной выраженности. Все участники наблюдения также вели ежедневные дневниковые записи, в которых регистрировали выраженность жалоб, отмечали факт применения назначенных врачами препаратов, а также оценивали нарушение качества жизни.

Для оценки влияния проводимой терапии на состояние участников и выраженность признаков заболевания регистрировались изменения показателей суммарных групповых индексов, а также отдельных симптомов и признаков на повторных визитах (визиты 2 и 3) по сравнению с исходными значениями (визит 1), сроки достижения нулевых значений индексов (купирование симптомов):

■ индекс назальных симптомов (и-НС) – суммарный показатель, учитывающий выраженность нарушения носового дыхания, ринореи, ретроназального затека, чихания, болезненности/давления в проекциях ОНП, изменение звучания голоса (гнусавость), характер выделений, максимальное значение – 17 баллов;

■ индекс риноскопии (и-РС) – суммарный показатель, учитывающий наличие и выраженность местных признаков воспаления по данным риноскопии (отек и гиперемия слизистой оболочки носоглотки, наличие и характер отделяемого в носовых ходах и (или) в куполе носоглотки и в области соустьев ОНП, а также состояние устьев слуховых труб), максимальное значение – 11 баллов;

■ индекс интоксикации (и-Инт), учитывающий в том числе температуру тела, максимальное значение – 12 баллов;

■ индекс неназальных симптомов (и-нНС), учитывающий выраженность гиперемии, раздражения глаз и слезотечения, заложенность и боль в ушах, кашель, головную боль, максимальное значение – 21 балл.

По результатам дневниковых записей оценивали доли пациентов с редукцией симптомов в той или иной степени через 3 и 7 дней лечения, потребность в использовании вспомогательной терапии (назальные деконгестанты) и изменения показателей качества жизни, включая отдельные блоки оценок. Участники оценивали по 3-балльной шкале степень нарушения рабочей и физической активности, ночного сна (включая трудности засыпания, прерывания сна и ощущения бодрости после пробуждения), возможности осуществлять отдых

и общение с окружающими, а также эмоционального состояния, включая тревожность и подавленность (0 баллов – нарушения отсутствуют, 2 балла – выражены максимально), а также давали оценку своему состоянию здоровья с использованием 5-балльной шкалы (1 балл – восприятие себя полностью больным, 5 баллов – ощущение себя полностью здоровым).

Количественные (в ряде случаев, качественные – оценочные) показатели представлены с указанием количества наблюдений, среднего арифметического (М), 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего (если не указано иное), стандартного отклонения (SD). Качественные показатели представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений  $n$ ), относительных частот (%) и 95% ДИ (если не указано иное).

Сравнение количественных показателей проводили с помощью  $t$ -критерия либо  $U$ -критерия Манна – Уитни (в зависимости от характера распределения значений, проверяемых с помощью критерия Шапиро – Уилка), для сравнения групп по качественным показателям применяли критерий  $\chi^2$  (если ожидаемые частоты были не меньше 5) или точный двусторонний критерий Фишера. Влияние факторов на результат лечения оценивали с помощью двустороннего дисперсионного анализа для повторных измерений (two-way ANOVA). При проверке гипотез использовался порог значимости 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе организации рекрутинга было обследовано 224 пациента, полностью соответствующих указанным условиям. В 1-ую группу были случайным образом отобраны 75 из 98 пациентов, которым был назначен Теоритин® МФ, во 2-ую – 85 участников из 126 обследованных пациентов, получивших назначение дезлоратадина. Наблюдаемые группы не имели значимых различий по демографическим характеристикам, срокам возникновения ОРС и давности существования АР, а также по другим показателям для указанных заболеваний (табл. 1). Выявленные статистически значимые различия в средних показателях возраста участников между группами не имели клинической значимости.

В качестве коморбидных нозологий в группах 1 и 2 соответственно наиболее часто встречались:

- сосудистая патология:
  - эссенциальная артериальная гипертензия (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – I.10) – 16 и 21%;
  - варикозное расширение вен нижних конечностей (I.83) – 14 и 15%;
- хронические заболевания легких (J.44) – 14 и 9%;
- патология желудочно-кишечного тракта (K.26, K.29) – 22 и 17%;
- поражение опорно-двигательного аппарата (M.17) – 5 и 13%;
- поражение молочных желез (N.60) – 11 и 4%.

Выраженность проявлений заболевания на визите 1 в сравниваемых группах не имела значимых различий

как по средним значениям выраженности отдельных симптомов, так и по значениям суммарных групповых индексов (табл. 2), а также по данным частотного анализа (данные в статье не приводятся).

На визите 2 у участников обеих групп врачи отмечали положительную динамику, что отразилось в уменьшении значений всех оцениваемых индексов, а также в снижении выраженности отдельных симптомов (табл. 3, рис. 1).

Как видно из представленных данных, по и-НС, и-РС, а также и-нНС в 1-й группе отмечалось статистически значимо более выраженное улучшение, различия в степени снижения значений индексов составляли от 23 до 54% по сравнению с улучшением во 2-й группе, в то время как и-Инт изменялся в обеих группах в одинаковой степени.

При анализе изменений выраженности отдельных симптомов наиболее значительная разница, достигавшая не только статистической, но и клинической значимости, была зарегистрирована в отношении нормализации нарушенного носового дыхания, отека и гиперемии слизистой оболочки полости носа и зуда глаз / слезотечения (рис. 1).

При оценке на всем протяжении наблюдения отмечалось продолжение положительной динамики в обеих группах по данным двустороннего дисперсионного анализа для повторных измерений (two-way ANOVA) (рис. 2).

При анализе динамики и-НС были выявлены статистически значимые влияния факторов «схема терапии» ( $F = 6,39$ ,  $p = 0,12$ ), «визит» ( $F = 1253,90$ ,  $p < 0,001$ ) и их

- Таблица 1. Характеристика групп участников исследования
- Table 1. Characteristics of the study groups

| Показатель                                                        |                           | Группа 1<br>( $n = 75$ )           | Группа 2<br>( $n = 85$ )         |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| Средний возраст, $M \pm SD$ (95% ДИ), лет                         |                           | $38,0 \pm 11,5^*$<br>(35,30–40,61) | $41,8 \pm 11,3$<br>(39,30–44,23) |
| Пол                                                               | Мужчины, $n$ (%) (95% ДИ) | 32 (43)<br>(31–55)                 | 30 (35)<br>(25–46)               |
|                                                                   | Женщины, $n$ (%) (95% ДИ) | 43 (57)<br>(45–69)                 | 55 (65)<br>(54–75)               |
| Длительность существования признаков АР, $M \pm SD$ (95% ДИ), лет |                           | $11,5 \pm 9,3$<br>(9,40–13,64)     | $11,8 \pm 8,5$<br>(10,0–13,6)    |
| Стаж установления диагноза АР, $M \pm SD$ (95% ДИ), лет           |                           | $8,3 \pm 7,3$<br>(6,60–9,94)       | $7,7 \pm 6,1$<br>(6,40–9,03)     |
| Количество аэроаллергенов, $M \pm SD$ (95% ДИ), $n$               |                           | $4,8 \pm 1,9$<br>(4,40–5,27)       | $4,3 \pm 1,5$<br>(4,00–4,65)     |
| Наличие коморбидности, $n$ (%) (95% ДИ)                           | Отсутствует               | 61 (81)<br>(70–89)                 | 71 (84)<br>(74–90)               |
|                                                                   | Одна нозология            | 3 (4)<br>(1–12)                    | 1 (1)<br>(1–7)                   |
|                                                                   | Две и более нозологии     | 11 (15)<br>(8–25)                  | 13 (15)<br>(9–25)                |
| Сроки возникновения симптомов ОРС, $M \pm SD$ (95% ДИ), дни       |                           | $7,6 \pm 5,5$<br>(16,7–18,1)       | $6,50 \pm 4,88$<br>(15,5–19,3)   |

Примечание. АР – аллергический ринит; ОРС – острый риносинусит; ДИ – доверительный интервал.

\* Различия между группами 1 и 2 статистически значимы:  $U = 2439,0$ ;  $Z = 2,56$ ;  $p = 0,01$ .

● **Таблица 2.** Характеристика проявлений заболевания в группах (исходный уровень),  $M \pm SD$  (95% ДИ), баллы  
 ● **Table 2.** Characteristics of disease presentations in the groups (baseline),  $M \pm SD$  (95% CI), points

| Критерий                             | Группа 1<br>(n = 75)             | Группа 2<br>(n = 85)             |
|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <b>Значение и-НС</b>                 | 11,7 $\pm$ 3,03<br>(11,01–12,4)  | 11,8 $\pm$ 2,65<br>(11,19–12,34) |
| Нарушение носового дыхания           | 2,7 $\pm$ 0,45<br>(2,63–2,84)    | 2,7 $\pm$ 0,47<br>(2,57–2,77)    |
| Ринорея                              | 2 $\pm$ 1,07<br>(1,78–2,27)      | 2,2 $\pm$ 0,96<br>(1,98–2,39)    |
| <b>Значение и-РС</b>                 | 6,8 $\pm$ 1,16<br>(6,56–7,09)    | 6,8 $\pm$ 1,11<br>(6,54–7,02)    |
| Отек слизистой оболочки полости носа | 2,6 $\pm$ 0,58<br>(2,43–2,69)    | 2,5 $\pm$ 0,61<br>(2,36–2,63)    |
| Гиперемия слизистой оболочки         | 2,2 $\pm$ 0,4<br>(2,11–2,29)     | 2,1 $\pm$ 0,3<br>(1,91–2,19)     |
| <b>Значение и-нНС</b>                | 11,6 $\pm$ 3,92<br>(10,74–12,54) | 12,1 $\pm$ 3,32<br>(11,37–12,8)  |
| Зуд в глазах / слезотечение          | 2,5 $\pm$ 0,64<br>(2,32–2,61)    | 2,6 $\pm$ 0,54<br>(2,46–2,69)    |
| Заложенность ушей                    | 3,4 $\pm$ 2,01<br>(2,6–4,1)      | 4,1 $\pm$ 3,50<br>(2,8–5,5)      |
| Боль/давление в области проекции ОНП | 1,7 $\pm$ 0,86<br>(1,46–1,85)    | 1,7 $\pm$ 0,79<br>(1,52–1,86)    |
| <b>Значение и-Инт</b>                | 3,4 $\pm$ 2,01<br>(2,6–4,1)      | 4,1 $\pm$ 3,50<br>(2,8–5,5)      |

Примечание. и-НС – индекс назальных симптомов; и-РС – индекс риноскопии; и-нНС – индекс неназальных симптомов; и-Инт – индекс интоксикации; ОНП – околоносовые пазухи.

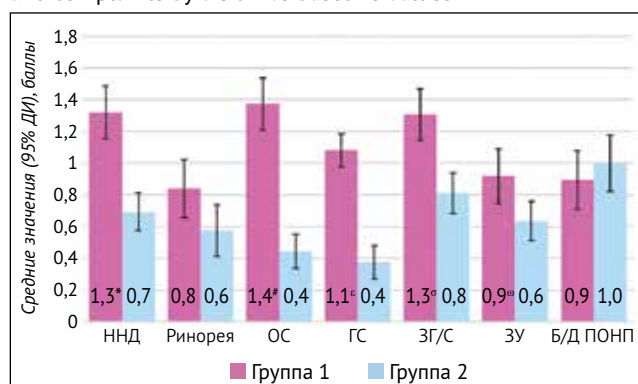
● **Таблица 3.** Уменьшение выраженности признаков заболевания (уменьшение значений групповых индексов к визиту 2 по сравнению с исходными значениями),  $M \pm SD$  (95% ДИ), баллы

● **Table 3.** Reduction in the severity of the disease (decrease in group index scores by Visit 2 vs baseline values),  $M \pm SD$  (95% CI), scores

| Статистические данные                   | Группа 1<br>(n = 75)                          | Группа 2<br>(n = 85)        |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|
| и-НС                                    | 5,70 $\pm$ 2,76 (5,02–6,29)                   | 4,00 $\pm$ 2,24 (3,56–4,53) |
| Разница между группами 1 и 2, баллы (%) | 1,7 (30)<br>U = 1967,5; Z = -4,21; p < 0,001  |                             |
| и-РС                                    | 2,60 $\pm$ 1,32 (2,3–2,9)                     | 1,20 $\pm$ 0,77 (0,87–1,41) |
| Разница между группами 1 и 2, баллы (%) | 1,4 (54)<br>U = 687,5; Z = -8,83; p < 0,001   |                             |
| и-нНС                                   | 6,60 $\pm$ 3,72 (5,77–7,48)                   | 5,10 $\pm$ 2,55 (4,54–5,64) |
| Разница между группами 1 и 2, баллы (%) | 1,5 (23)<br>U = 2463,5; Z = -2,50; p = 0,012  |                             |
| и-Инт                                   | 3,00 $\pm$ 1,74 (2,6–3,4)                     | 3,30 $\pm$ 1,96 (2,91–3,75) |
| Разница между группами 1 и 2, баллы (%) | -0,3 (-10)<br>U = 2889,5; Z = 1,03; p = 0,301 |                             |

Примечание. и-НС – индекс назальных симптомов; и-РС – индекс риноскопии; и-нНС – индекс неназальных симптомов; и-Инт – индекс интоксикации; U – критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 1.** Уменьшение выраженности отдельных симптомов и жалоб к визиту 2 по сравнению с исходными значениями  
 ● **Figure 1.** Reduction in the severity of individual symptoms and complaints by Visit 2 vs baseline values



ННД – нарушение носового дыхания; ОС – отек слизистой полости носа; ГС – гиперемия слизистой полости носа; ЗГ/С – зуд в глазах, слезотечение; ЗУ – заложенность ушей; Б/Д ПОНП – болезненность/давление в области проекции околоносовых пазух.

\* Различия между группами 1 и 2 значимы, U = 1733; Z = -5,53; p < 0,001.

† Различия между группами 1 и 2 значимы, U = 1128; Z = 7,53; p < 0,001.

‡ Различия между группами 1 и 2 значимы, U = 1236,5; Z = 7,61; p < 0,001.

§ Различия между группами 1 и 2 значимы, U = 2003; Z = 4,53; p < 0,001.

|| Различия между группами 1 и 2 значимы, U = 2547; Z = 2,41; p = 0,016.

сочетание – «схема терапии»  $\times$  «визит» ( $F = 7,66$ ,  $p < 0,001$ ) с преимуществом в 1-й группе. В отношении и-РС также была выявлена значимость влияния указанных факторов: «схема терапии» ( $F = 23,46$ ,  $p < 0,001$ ), «визит» ( $F = 1109,85$ ,  $p < 0,001$ ) и «схема терапии»  $\times$  «визит» ( $F = 38,89$ ,  $p < 0,001$ ) с преобладанием эффектов 1-го препарата. Результаты анализа two-way ANOVA для повторных измерений динамики значений и-нНС демонстрировали те же зависимости: «схема терапии» ( $F = 11,62$ ,  $p < 0,001$ ), «визит» ( $F = 1074,13$ ,  $p < 0,001$ ) и «схема терапии»  $\times$  «визит» ( $F = 6,12$ ,  $p < 0,001$ ). При оценке изменений значения и-Инт значимость была выявлена лишь в отношении фактора «визит» ( $F = 556,41$ ,  $p < 0,001$ ), при этом значимых различий между группами (фактор «схема терапии») не было получено.

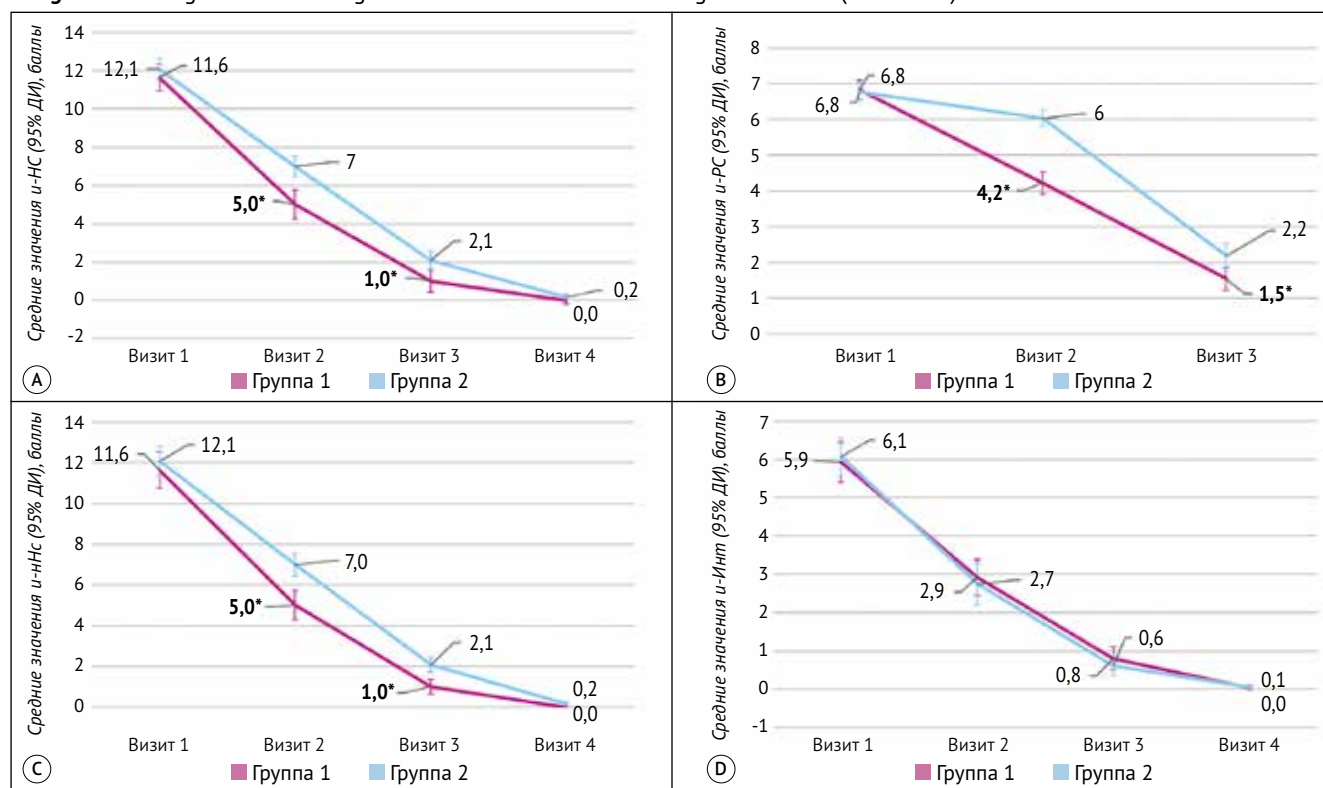
Результаты частотного анализа долей участников из сравниваемых групп, которые достигли полного терапевтического результата (нулевые значения всех групповых суммарных индексов, что соответствует избавлению от жалоб), а также нулевых значений отдельных групповых индексов, приведены на рис. 3 и в табл. 4.

Доли участников, у которых был достигнут полный терапевтический эффект, в 1-й группе начинали статистически значимо преобладать уже к визиту 3 и сохраняли данное преимущество до завершения наблюдения (визит 4): отношение шансов (ОШ) составило 3,19 (95% ДИ 1,74–5,83) и 6,38 (95% 1,35–30,16) соответственно.

Аналогичное поведение к визиту 3 группы демонстрировали в отношении и-НС и и-нНС. Выявлено, что во 2-й группе значимо большая доля участников не достигала результатов даже к визиту 4. Не имели значимых различий и-РС и и-Инт в распределении результатов между группами.

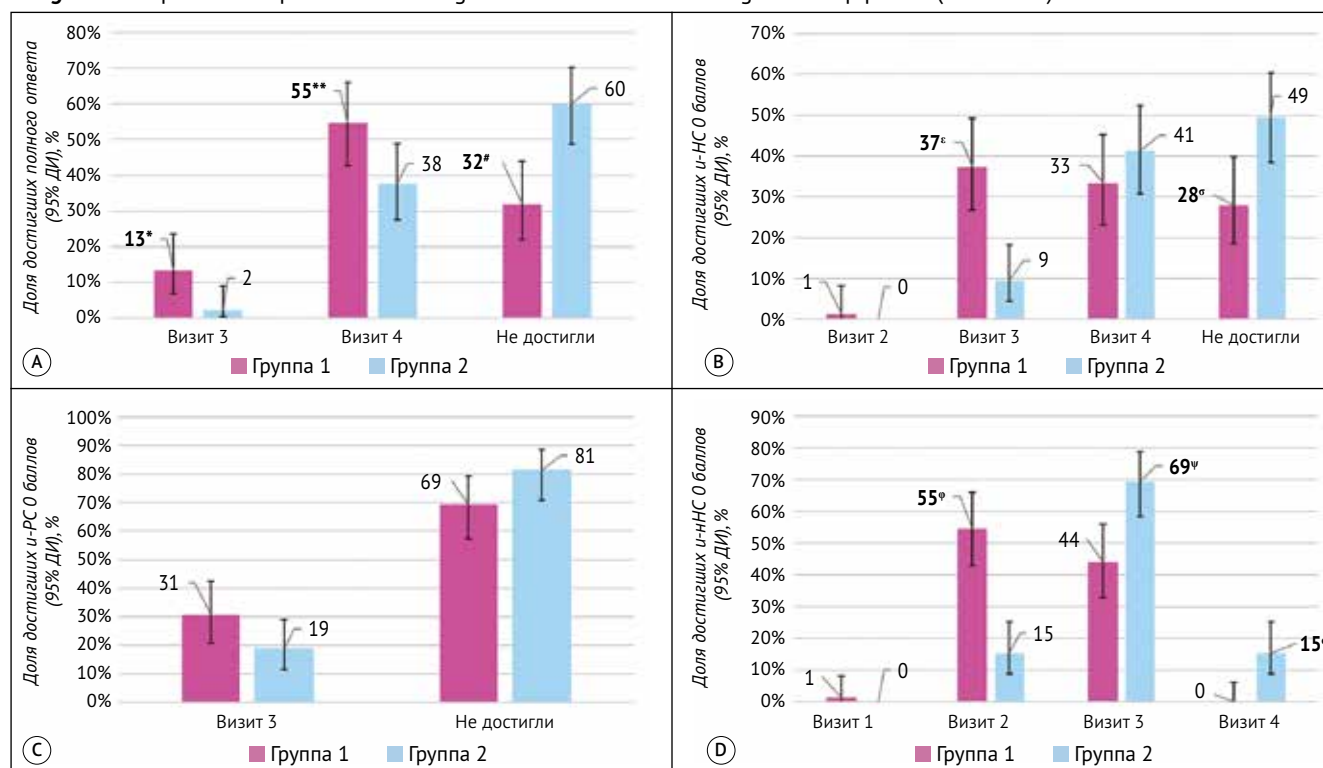
По результатам анализа ежедневных дневниковых записей были оценены доли пациентов, ответивших снижением выраженности симптомов не менее чем на 1 балл

- **Рисунок 2.** Средние значения интегральных индексов исходно и на протяжении наблюдения (визиты 2–4)  
 ● **Figure 2.** Average values of integral indices at baseline and during observation (Visits 2–4)



А – индекс назальных симптомов (и-НС); В – индекс риноскопических признаков воспаления (и-РС); С – индекс неназальных симптомов (и-нНС); Д – индекс интоксикации (и-Инт).  
 \* Различия между группами 1 и 2 значимы, результаты two-way ANOVA в тексте.

- **Рисунок 3.** Доли пациентов, достигших результатов лечения на протяжении наблюдения (визиты 2–4)  
 ● **Figure 3.** Proportions of patients achieving treatment outcomes during follow-up period (Visits 2–4)



А – достижение полного терапевтического результата; В – достижение купирования индекса назальных симптомов; С – достижение купирования индекса неназальных симптомов; Д – достижение купирования индекса интоксикации.  
 \* Различия между группами 1 и 2 значимы,  $\chi^2 = 6,92$  (df = 1, n = 160), p = 0,009; \*\* Различия между группами 1 и 2 значимы,  $\chi^2 = 4,65$  (df = 1, n = 160), p = 0,031; \* Различия между группами 1 и 2 значимы,  $\chi^2 = 12,54$  (df = 1, n = 160), p < 0,001; \* Различия между группами 1 и 2 значимы,  $\chi^2 = 17,81$  (df = 1, n = 160), p < 0,001; \* Различия между группами 1 и 2 значимы,  $\chi^2 = 7,67$  (df = 1, n = 160), p = 0,006; \* Различия между группами 1 и 2 значимы,  $\chi^2 = 27,62$  (df = 1, n = 160), p < 0,001; \* Различия между группами 1 и 2 значимы,  $\chi^2 = 10,53$  (df = 1, n = 160), p = 0,001; \* Различия между группами 1 и 2 значимы,  $\chi^2 = 14,48$  (df = 1, n = 160), p = 0,001.

● **Таблица 4.** Статистическая характеристика долей пациентов, достигших значимых эффектов, включая полный терапевтический ответ, n (%) (95% ДИ)

● **Table 4.** Statistical characteristics of the proportions of patients who achieved significant effects, including complete therapeutic response, n (%) (95% CI)

| Критерий                                                | Группа 1 (n = 75)           | Группа 2 (n = 85)  | Разница, % | ОР (95% ДИ)          | ОШ (95% ДИ)          |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|------------|----------------------|----------------------|
| Достигли полного ответа к окончанию наблюдения          | <b>51 (68)*</b><br>(56–78)  | 34 (40)<br>(30–51) | 28         | 1,70<br>(1,27–2,28)  | 3,19<br>(1,74–5,83)  |
| Достигли полного ответа к визиту 3                      | <b>10 (13)**</b><br>(7–24)  | 2 (2)<br>(0–9)     | 11         | 5,66<br>(1,12–25,05) | 6,38<br>(1,35–30,16) |
| Достигли значения и-НС 0 баллов к окончанию наблюдения  | 54 (72)<br>(60–81)          | 43 (51)<br>(40–62) | 21         | 1,42<br>(1,11–1,83)  | 2,51<br>(1,30–4,86)  |
| Достигли значения и-НС 0 баллов к визиту 3              | 28 (37)<br>(27–49)          | 8 (9)<br>(4–18)    | 28         | 3,97<br>(1,93–8,16)  | 5,73<br>(2,41–13,62) |
| Достигли значения и-РС 0 баллов к визиту 3              | <b>23 (31)*</b><br>(21–43)  | 16 (19)<br>(11–29) | 12         | 1,63<br>(0,93–2,84)  | 1,91<br>(0,92–3,97)  |
| Достигли значения и-ННС 0 баллов к окончанию наблюдения | <b>75 (100)*</b><br>(1–100) | 72 (85)<br>(75–91) | 15         | 1,18<br>(1,08–1,30)  | –                    |
| Достигли значения и-ННС 0 баллов к визиту 3             | <b>41 (55)*</b><br>(43–66)  | 13 (15)<br>(9–25)  | 39         | 3,57<br>(2,08–6,14)  | 6,68<br>(3,17–14,07) |

Примечание. и-НС – индекс назальных симптомов; и-РС – индекс риноскопии; и-ННС – индекс неназальных симптомов; ОР – относительный риск; ОШ – отношение шансов.

\* Различия между группами 1 и 2 значимы,  $\chi^2 = 4,65$  (df = 1, n = 160), p = 0,031. \*\* Различия между группами 1 и 2 значимы,  $\chi^2 = 6,92$  (df = 1, n = 160), p = 0,009.

† Различия между группами 1 и 2 значимы,  $\chi^2 = 17,81$  (df = 1, n = 160), p < 0,001. ‡ Различия между группами 1 и 2 значимы,  $\chi^2 = 10,53$  (df = 1, n = 160), p = 0,001.

§ Различия между группами 1 и 2 значимы,  $\chi^2 = 27,62$  (df = 1, n = 160), p < 0,001.

на 3-й день лечения, а также доли пациентов, добившихся полного купирования этих симптомов в сроки не позже 7-го дня лечения. За 3 дня лечения в 1-й группе доля ответивших на терапию восстановлением носового дыхания составила 91% (95% ДИ 81–96%) против 56% (95% ДИ 45–67%) во 2-й группе ( $\chi^2 = 23,37$ , df = 1, n = 160, p < 0,001). В отношении ринореи значимость различий была на пограничном уровне: 76% (95% ДИ 65–85%) и 62% (95% ДИ 51–72%) в 1-й и во 2-й группе соответственно ( $\chi^2 = 3,45$ , df = 1, n = 155 (3 участника из 1-й и 2 – из 2-й группы исходно в дневниках отметили в 1-й день выраженность ринореи в 0 баллов вследствие проведения оценки после применения назальных деконгестантов), p = 0,06). В первые 7 дней лечения носовое дыхание полностью восстановилось в 1-й группе у 71% (95% ДИ 59–80%) участников, в то время как во 2-й группе аналогичный показатель составил 41% (95% ДИ 31–52%) ( $\chi^2 = 5,96$ , df = 1, n = 160, p = 0,014), а 11% (n = 9) из 2-й группы не смогли нормализовать носовое дыхание и к визиту 4 (точный двусторонний критерий Фишера, p = 0,004). Ринорея купировалась не позднее 7 дней от начала терапии у 61% (95% ДИ 49–72%) участников 1-й и 37% (95% ДИ 27–48%) – 2-й группы ( $\chi^2 = 10,86$ , df = 1, n = 155, p = 0,001).

В рамках изучения динамики отдельных показателей качества жизни был получен сходный характер изменений в обеих группах в отношении нарушений по следующим показателям: физическая активность, качество сна, тревога/депрессия, возможность общаться и взаимодействовать с окружающими. При использовании анализа two-way ANOVA для повторных измерений этих показателей значимость влияния демонстрировал лишь фактор «время/дни». В то же время статистически значимые

различия между группами демонстрировали изменения шкал «рабочая активность» и «общая оценка степени здоровья» (рис. 4).

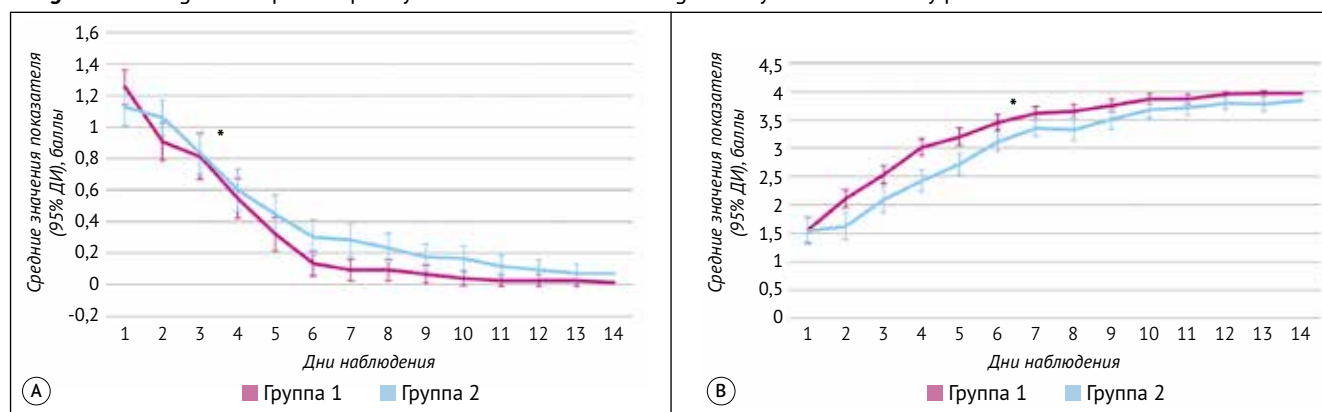
На изменения показателей обеих шкал значимое влияние оказывали факторы «препарат», «время» и их сочетание. Для шкалы «рабочая активность» показатели составили: «препарат» – F = 3,97, p = 0,048, «визит» – F = 228,86, p < 0,001, «схема терапии» × «визит» – F = 2,56, p = 0,002. Для изменения оценок общего здоровья были получены следующие результаты: «препарат» – F = 11,01, p = 0,001, «визит» – F = 409,71, p < 0,001, «схема терапии» × «визит» – F = 4,54, p < 0,001.

Для оценки зависимости изменений качества жизни от выраженности жалоб ОРС попарно рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r) (табл. 5).

Согласно шкале оценки силы связи Чеддока, значения коэффициентов корреляции свидетельствуют о весьма высокой силе прямо пропорциональной связи между уменьшением выраженности назальных и неназальных жалоб и восстановлением сниженной активности и нарушенного ночного сна участников, а также о наличии обратно пропорциональной связи указанных жалоб с общей оценкой состояния здоровья (значения r по модулю – более 0,9).

По результатам анализа дневниковых записей было выявлено, что деконгестантами в 1-й группе пользовались 20% (95% ДИ 12–31%) участников, а во 2-й – 35% (95% ДИ 25–47%),  $\chi^2 = 4,61$ , df = 1, n = 160, p = 0,031 (ОР 1,24 (95% ДИ 1,02–1,50); ОШ 2,18 (95% ДИ 1,06–4,48)). Средняя продолжительность применения назальных деконгестантов в 1-й группе составила  $4,9 \pm 0,96$  (95% ДИ 4,4–5,5) дня (было осуществлено в среднем  $8,8 \pm 4,13$  (95% ДИ 6,5–11,1) применения). В группе 2 данные

- **Рисунок 4.** Динамика показателей нарушения качества жизни по данным ежедневных записей участников наблюдения  
 ● **Figure 4.** Changes in impaired quality of life measures according to daily records of study patients



А – шкала «Рабочая активность»; В – шкала «Общая оценка здоровья».

\* Различия между группами 1 и 2 значимы, результаты two-way ANOVA в тексте.

- **Таблица 5.** Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r) при оценке связи параметров качества жизни с выраженностью жалоб при остром риносинусите

- **Table 5.** Values of Spearman's Rank correlation coefficient (r) when assessing the relationship between quality of life measures and the severity of complaints in acute rhinosinusitis

| Признак | и-НС     |          | и-нНС    |          | Р-Акт    |          | Ф-Акт    |          | Сон      |          | О-Здор   |          |
|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|         | Группа 1 | Группа 2 | Группа 1 | Группа 2 | Группа 1 | Группа 2 | Группа 1 | Группа 2 | Группа 1 | Группа 2 | Группа 1 | Группа 2 |
| и-НС    | –        | –        | 0,990    | 0,996    | 0,991    | 0,999    | 0,983    | 0,991    | 0,988    | 0,979    | –0,976   | –0,991   |
| и-нНС   | 0,990    | 0,996    | –        | –        | 0,994    | 0,995    | 0,987    | 0,998    | 0,991    | 0,986    | –0,987   | –0,996   |
| Р-Акт   | 0,991    | 0,999    | 0,994    | 0,995    | –        | –        | 0,984    | 0,990    | 0,990    | 0,985    | –0,988   | –0,988   |
| Ф-Акт   | 0,983    | 0,991    | 0,987    | 0,998    | 0,984    | 0,990    | –        | –        | 0,998    | 0,983    | –0,996   | –0,991   |
| Сон     | 0,988    | 0,979    | 0,991    | 0,986    | 0,990    | 0,985    | 0,998    | 0,983    | –        | –        | –0,996   | –0,981   |
| О-Здор  | –0,976   | –0,991   | –0,987   | –0,996   | –0,988   | –0,988   | –0,996   | –0,991   | –0,996   | –0,981   | –        | –        |

Примечание. и-НС – индекс назальных симптомов; и-нНС – индекс неназальных симптомов; Р-Акт – шкала оценки нарушений рабочей активности; Ф-Акт – шкала оценки нарушений физической активности; Сон – шкала оценки нарушений сна; О-Здор – шкала оценки общего состояния здоровья. Значения коэффициента ранговой корреляции (r) Спирмена получены при  $p < 0,001$ .

показатели составили  $5,8 \pm 1,01$  (95% ДИ 5,4–6,2) дня и  $11,7 \pm 4,24$  (95% ДИ 10,1–13,3) раза соответственно. Межгрупповая разница была значима в отношении продолжительности и частоты применения вспомогательной терапии:  $U = 121,0$ ;  $Z = 2,58$ ;  $p = 0,012$  и  $U = 138,0$ ;  $Z = 2,10$ ;  $p = 0,036$  соответственно. Доли пациентов, которые смогли прекратить применение деконгестантов в первые 5 дней, составили в 1-й группе 73% (95% ДИ 45–91%), а во 2-й – 33% (95% ДИ 18–53%),  $\chi^2 = 6,43$ ,  $df = 1$ ,  $n = 160$ ,  $p = 0,012$  (ОР 2,20 (95% ДИ 1,22–1,3,97); ОШ 5,50 (95% ДИ 1,39–21,72)).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что несмотря на то что  $\text{нСН}_1$ -АГ в достаточной мере способны купировать носовые симптомы при АР [26, 27], их эффективность в терапии инфекционного ОРС признана недостаточной для широкого применения [7, 28, 29].

Вместе с тем имеются данные о способности лоратадина уменьшать заложенность носа у пациентов с АР и ОРС в среднем на 0,58 (95% ДИ 0,31–0,85,  $p < 0,01$ ) при отсутствии влияния на ринорею и суммарную оценку симптомов. Авторы обзора связывают такую незначительную

активность с тем, что у типичных  $\text{нСН}_1$ -АГ недостаточно фармакологической активности, реализуемой прежде всего через пути, связанные с гистамином для более полного контроля воспаления [30]. При этом антигистаминные препараты нередко являются одними из наиболее часто назначаемых для лечения ОРС [31]. Возможно, это связано с интуитивно реализуемой потребностью практикующих врачей контролировать воспалительный процесс [30, 32].

Один из современных  $\text{нСН}_1$ -АГ антигистаминный препарат бензгидрилпиперазинилбутилметилксантина сукцинат (Теоритин® МФ) обладает комбинированной противовоспалительной активностью за счет наличия в молекуле препарата фармакофорных центров: цетиризина (не имеет ограничений активности по стереоизометрии) и теобромина<sup>2</sup> [33]. Препарат способен контролировать уровень провоспалительных цитокинов, что было показано в 2020 г. на модели инфекционного воспаления [34].

В нашем исследовании и Теоритин® МФ, и дезлоратадин-содержащие препараты продемонстрировали способность хорошо купировать носовые и неносовые проявления ОРС у пациентов с АР, в т. ч. позитивно влияя на суммарную оценку заболевания.

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Теоритин® МФ. Режим доступа: [https://grls.minzdrav.gov.ru/instrimg/2020/8/19/1460120/ЛП-005435\[2019\]\\_0.pdf](https://grls.minzdrav.gov.ru/instrimg/2020/8/19/1460120/ЛП-005435[2019]_0.pdf).

Вместе с тем Теоритин® МФ показал определенные преимущества в результатах над дезлоратадин-содержащими препаратами. Так, на визите 2 степень снижения значений групповых индексов и-НС, и-РС и и-нНС в 1-й группе была статистически значимо выше на 30, 54 и 23% соответственно. Аналогичные результаты отмечались на визите 2 и в отношении отдельных симптомов, в особенности нарушения носового дыхания (47%), отека и гиперемии слизистой оболочки носа (65–67%), зуда в глазах / слезотечения (38%) и заложенности ушей (31%).

Преимущество в степени снижения значений групповых суммарных индексов (назальных, неназальных симптомов и признаков воспаления) сохранялось на всем протяжении наблюдения по данным ANOVA. Вместе с тем к завершению наблюдения средние показатели выраженности заболевания не имели значимых различий в сравниваемых группах. Доли пациентов, у которых был зарегистрирован полный терапевтический ответ и нормализация отдельных групп симптомов в процессе наблюдения, а также достигших указанных результатов в более ранние сроки, в 1-й группе статистически значимо отличались в большую сторону.

Описанные результаты во многом сравнимы с данными, описывающими опыт применения Теоритина® МФ в лечении пациентов, которые на фоне сезонного обострения АР заболевали острыми респираторными заболеваниями [35]. Как и в указанной работе, нами были получены свидетельства того, что применение Теоритина® МФ позволяет осуществлять адекватный контроль проявлений комбинированного воспаления, а также способствует сокращению потребности в применении назальных деконгестантов у пациентов с сочетанием аллергического и инфекционного воспаления носоглотки и ОНП.

Показатели качества жизни на фоне лечения существенно улучшались в обеих группах. В ходе оценки

зависимости восстановления сниженных показателей активности и нарушений сна от уменьшения выраженности клинических проявлений заболевания мы обратили внимание на то, что коэффициенты корреляции демонстрировали одинаково выраженную прямую связь динамики восстановления не только активности, но и качества сна в обеих группах. Указанный факт подтверждает, что улучшение качества сна у участников наблюдения более вероятно формировалось на фоне общего улучшения состояния, а не вследствие каких-либо форм седативного влияния, что подтверждает отсутствие седативных свойств у исследуемых препаратов [32, 36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание аллергического и инфекционного воспаления может приводить к более выраженным и длительным клиническим проявлениям ОРС у пациентов, у которых имеется АР, что требует более глубокого контроля воспаления. Теоритин® МФ, обладая двумя фармакологически активными центрами, обеспечивает полноценный контроль аллергического и комбинированного (аллергического и инфекционного) воспаления. По результатам наблюдения Теоритин® МФ по сравнению с дезлоратадином обеспечивал более выраженное уменьшение назальных (нарушения носового дыхания и ринорея) и неназальных симптомов, а также купирование риноскопических признаков воспаления в более короткие сроки. Теоритин® МФ не проявляет признаков угнетения центральной нервной системы. Применение Теоритина® МФ способствовало сокращению потребности (сроки и частота) в применении вспомогательной терапии (назальные деконгестанты).



Поступила / Received 11.09.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2023  
Принята в печать / Accepted 28.09.2023

## Список литературы / References

- London NR Jr, Ramanathan M Jr. Sinuses and Common Rhinologic Conditions. *Med Clin North Am.* 2018;102(6):993–1000. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.06.003>.
- Свиштушкин ВМ, Никифорова ГН, Шевчик ЕА, Золотова АВ. Оптимизация лечения больных острым бактериальным риносинуситом с сопутствующим аллергическим ринитом. *Вестник оториноларингологии.* 2020;85(1):109–114. <https://doi.org/10.17116/otorino20208501109>.  
Svistushkin VM, Nikiforova GN, Shevchik EA, Zolotova AV. Optimization of treatment of patients with acute bacterial rhinosinusitis with relating allergic rhinitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2020;85(1):109–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208501109>.
- Карнеева ОВ, Гуров АВ, Карпова ЕП, Тулунов ДА, Рязанцев СВ, Гаращенко ТИ. *Острый синусит: клинические рекомендации.* М.; 2021. 51 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/313\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/313_2).
- Tan KS, Yan Y, Ong HH, Chow VTK, Shi L, Wang DY. Impact of Respiratory Virus Infections in Exacerbation of Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(4):24. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0693-2>.
- Eloy P, Poirrier AL, De Dorlodot C, Van Zele T, Watelet JB, Bertrand B. Actual concepts in rhinosinusitis: a review of clinical presentations, inflammatory pathways, cytokine profiles, remodeling, and management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(2):146–162. <https://doi.org/10.1007/s11882-011-0180-0>.
- Noah TL, Becker S. Chemokines in nasal secretions of normal adults experimentally infected with respiratory syncytial virus. *Clin Immunol.* 2000;97(1):43–49. <https://doi.org/10.1006/clim.2000.4914>.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology.* 2020;58(2):82–111. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.601>.
- Cao ZZ, Xiang HJ, Gao JJ, Huang SY, Zheng B, Zhan X et al. Prevalence of allergy in children with acute rhinosinusitis. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2018;32(18):1377–1382. (In Chinese) <https://doi.org/10.13201/j.jissn.1001-1781.2018.18.004>.
- Leo G, Inconvaia C, Cazzavillan A, Consonni D, Zuccotti GV. Could seasonal allergy be a risk factor for acute rhinosinusitis in children? *J Laryngol Otol.* 2018;132(2):150–153. <https://doi.org/10.1017/S0022215118000038>.
- Kim JH, Moon BJ, Gong CH, Kim NH, Jang YJ. Detection of respiratory viruses in adult patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(6):508–511. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.08.024>.
- Frerichs KA, Nigten G, Romeijn K, Kaper NM, Grolman W, van der Heijden GJ. Inconclusive evidence for allergic rhinitis to predict a prolonged or chronic course of acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150(1):22–27. <https://doi.org/10.1177/0194599813510892>.
- Lin SW, Wang SK, Lu MC, Wang CL, Koo M. Acute rhinosinusitis among pediatric patients with allergic rhinitis: A nationwide, population-based cohort study. *PLoS ONE.* 2019;14(2):e0211547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211547>.
- 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>.

14. Nabavizadeh SH, Moghtaderi M, Alyasin S, Esmailzadeh H, Hosseini Teshnizi S, Jabbari-Azad F et al. Epidemiology, Sociodemographic Factors and Comorbidity for Allergic Rhinitis, Asthma, and Rhinosinusitis Among 15 to 65-year-Old Iranian Patients. *Med J Islam Repub Iran*. 2022;36:128. <https://doi.org/10.47176/mjiri.36.128>.
15. Cirillo I, Marseglia G, Klersy C, Ciprandi G. Allergic patients have more numerous and prolonged respiratory infections than nonallergic subjects. *Allergy*. 2007;62(9):1087–1090. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01401.x>.
16. Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(5):389–391. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00413.x>.
17. Zicari AM, De Castro G, Brindisi G, Papale M, Marinelli G, Licari A, Ciprandi G. Respiratory infections in allergic children: the preventive role of a multi-component nutraceutical. *Acta Biomed*. 2020;91(3):e2020072. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10550>.
18. Rowe RK, Gill MA. Effects of Allergic Sensitization on Antiviral Immunity: Allergen, Virus, and Host Cell Mechanisms. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(2):9. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0677-2>.
19. Głobińska A, Pawełczyk M, Piechota-Polańczyk A, Olszewska-Ziębar A, Moskwa S, Mikołajczyk A et al. Impaired virus replication and decreased innate immune responses to viral infections in nasal epithelial cells from patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Immunol*. 2017;187(1):100–112. <https://doi.org/10.1111/cei.12869>.
20. De Corso E, Lucidi D, Cantone E, Ottaviano G, Di Cesare T, Seccia V et al. Clinical Evidence and Biomarkers Linking Allergy and Acute or Chronic Rhinosinusitis in Children: a Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(11):68. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00967-9>.
21. Vlastos I, Athanasopoulos I, Mastronikolis NS, Panogeorgou T, Margaritis V, Naxakis S, Goumas PD. Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to a predisposition to rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2009;88(4):E17–19. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19358114/>.
22. Yamaya M. Virus infection-induced bronchial asthma exacerbation. *Pulm Med*. 2012;834826. <https://doi.org/10.1155/2012/834826>.
23. Doyle WJ, Skoner DP, Gentile D. Nasal cytokines as mediators of illness during the common cold. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005;5(3):173–181. <https://doi.org/10.1007/s11882-005-0034-8>.
24. Skoner DP, Gentile DA, Fireman P, Cordoro K, Doyle WJ. Urinary histamine metabolite elevations during experimental influenza infection. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(4):303–306. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62244-2](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62244-2).
25. Астафьева НГ, Баранов АА, Вишнева ЕА, Дайхес НА, Жестков АВ, Ильина НИ и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2020. 70 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1).
26. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther*. 2009;31(5):921–944. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.05.017>.
27. Hore I, Georgalas C, Scadding G. Oral antihistamines for the symptom of nasal obstruction in persistent allergic rhinitis – a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(2):207–212. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02159.x>.
28. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD009345. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009345.pub2>.
29. Scheckenbach K, Wagenmann M. Cytokine Patterns and Endotypes in Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(1):3. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0583-4>.
30. Seresirikachorn K, Khattiyawittayakun L, Chitsuthipakorn W, Snidvongs K. Antihistamines for treating rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Laryngol Otol*. 2018;132(2):105–110. <https://doi.org/10.1017/S00222511700192X>.
31. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratnanich S, Vicente G, Xu G et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*. 2011;49(3):264–271. <https://doi.org/10.4193/Rhino10.169>.
32. Naclerio RM, Bachert C, Baraniuk JN. Pathophysiology of nasal congestion. *Int J Gen Med*. 2010;3:47–57. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s8088>.
33. Глушков РГ, Южаков СД, Алексеев МВ, Фомина ОС, Шорр ВА, Жданов ГФ и др. Новая группа производных 1- и 7-[ω-(бензгидрил-1) алкил]-3-метилксантинов, обладающих противогистаминной активностью. *Химико-фармацевтический журнал*. 2011;45(1):3–13. Режим доступа: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/1>.
34. Глушков РГ, Южаков СД, Алексеев МВ, Фомина ОС, Шорр ВА, Жданов ГФ. New group of 1- and 7-[ω-(1-Benzhydryl)alkyl]-3-methylxanthine derivatives possessing antihistaminic properties. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011;45(1):3–13. (In Russ.) Available at: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/1>.
35. Гущин ИС, Крышень КЛ, Бондаренко АБ. Противовоспалительная активность противоаллергического препарата 7-[4-(4-бензгидрилпиперазин-1) бутил]-3-метилксантина сукцината (теоритин). *Российский аллергологический журнал*. 2021;18(2):20–31. <https://doi.org/10.36691/RJA1445>.
36. Gushchin IS, Kryshen KL, Bondarenko AB. Anti-Inflammatory Activity of the Antiallergic Drug 7-[4-(4-Benzhydrylpiperazinyl-1) Butyl]-3-Methylxanthine Succinate (Theoritin). *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):20–31. <https://doi.org/10.36691/RJA1445>.
37. Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Николаева ЮО. Современные H1-антигистаминные средства в терапии пациентов с аллергическим ринитом и коморбидными острыми респираторными инфекциями. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(3):30–39. <https://doi.org/10.17116/otorino20228703130>.
38. Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Nikolaeva YuO. Modern H1 antihistamines in the treatment of patients with allergic rhinitis and comorbid acute respiratory infections. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(3):30–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228703130>.
39. Nakamura T, Hiraoka K, Harada R, Matsuzawa T, Ishikawa Y, Funaki Y et al. Brain histamine H1 receptor occupancy after oral administration of desloratadine and loratadine. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(4):e00499. <https://doi.org/10.1002/prp2.499>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Н. Никифорова

Концепция и дизайн исследования – В.М. Свистушкин

Написание текста – Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик

Сбор и обработка материала – Е.А. Шевчик, В.И. Чаукина, П.А. Кочетков

Обзор литературы – Е.А. Шевчик, В.И. Чаукина, П.А. Кочетков

Перевод на английский язык – Е.А. Шевчик

Анализ материала – Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик, А.Б. Киселев, В.И. Чаукина

Статистическая обработка – Е.А. Шевчик

Редактирование – Г.Н. Никифорова

Утверждение окончательного варианта статьи – В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, А.Б. Киселев, В.И. Чаукина, Е.А. Шевчик, П.А. Кочетков

## 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

Collection and processing of material – Elena A. Shevchik, Viktoria A. Chaukina, Petr A. Kochetkov

Literature review – Elena A. Shevchik, Viktoria A. Chaukina, Petr A. Kochetkov

Translation into English – Elena A. Shevchik

Material analysis – Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik, Alexey B. Kiselev, Viktoria A. Chaukina

Statistical processing – Elena A. Shevchik

Editing – Galina N. Nikiforova

Approval of the final version of the article – Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Alexey B. Kiselev, Viktoria A. Chaukina, Elena A. Shevchik, Petr A. Kochetkov

**Информация об авторах:**

**Свистушкин 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; <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>; [svvm3@yandex.ru](mailto: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; <https://orcid.org/0000-0002-8617-0179>; [gn\\_nik\\_63@mail.ru](mailto:gn_nik_63@mail.ru)

**Киселев Алексей Борисович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <https://orcid.org/0000-0002-0319-8222>; [kislor@list.ru](mailto:kislor@list.ru)

**Чаукина Виктория Александровна**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <https://orcid.org/0000-0001-8944-8546>; [vict.chau@mail.ru](mailto:vict.chau@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; <https://orcid.org/0000-0002-0051-3792>; [elena.shevchik@gmail.com](mailto:elena.shevchik@gmail.com)

**Кочетков Петр Александрович**, 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; <https://orcid.org/0000-0002-5778-629X>; [adenotom@yandex.ru](mailto:adenotom@yandex.ru)

**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; <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>; [svvm3@yandex.ru](mailto: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; <https://orcid.org/0000-0002-8617-0179>; [gn\\_nik\\_63@mail.ru](mailto:gn_nik_63@mail.ru)

**Alexey B. Kiselev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0319-8222>; [kislor@list.ru](mailto:kislor@list.ru)

**Viktoria A. Chaukina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8944-8546>; [vict.chau@mail.ru](mailto:vict.chau@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; <https://orcid.org/0000-0002-0051-3792>; [elena.shevchik@gmail.com](mailto:elena.shevchik@gmail.com)

**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; <https://orcid.org/0000-0002-5778-629X>; [adenotom@yandex.ru](mailto:adenotom@yandex.ru)

# Классические техники микрохирургии хронических заболеваний гортани с использованием лазера: обзор литературы

**А.А. Кривопапов**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, [Krivopalov@list.ru](mailto:Krivopalov@list.ru)

**П.А. Шамкина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4595-365X>, [p.s.ent@bk.ru](mailto:p.s.ent@bk.ru)

**А.И. Глущенко**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5209-7869>, [nocturne4@mail.ru](mailto:nocturne4@mail.ru)

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

## Резюме

Актуальность проблемы лечения хронических заболеваний гортани не вызывает сомнений. Принимая во внимание возрастную нагрузку на голосовой аппарат, тенденции к снижению заболеваемости не наблюдаются. Частота обращаемости пациентов к оториноларингологу с жалобами на продолжительное изменение тембра голоса, голосовую утомляемость, сложности при голосоустройстве составляет 7–12%. На долю хронических продуктивных образований гортани приходится до 55–70% патологии в структуре пролиферативных заболеваний верхних дыхательных путей. При несвоевременно оказанной помощи хронические заболевания гортани могут существенно повлиять на способность человека говорить, глотать и нормально дышать. На сегодняшний день применяются различные методы хирургического лечения хронических заболеваний гортани: с использованием как классических холодных инструментов, так и высокоэнергетических лазерных систем. История лазерной медицины ведет отсчет с конца 1960-х гг. и связана с внедрением во врачебную практику высокоинтенсивного аппарата, излучающего поток фотонов в инфракрасном диапазоне. Первые углекислотные лазеры были сложны в эксплуатации (обладали крупными габаритами и сложной технической настройкой), при этом показывали высокие резекционные и коагуляционные качества, чем и заслужили свою популярность. За более чем 60-летний период на медицинском рынке появилось более 3 тыс. новых лазерных приборов, представляющих практический интерес для хирургии гортани. Несмотря на наличие фундаментальных исследований, отражающих позитивные результаты фонохирургии с использованием высокоэнергетических аппаратов, многие оториноларингологи продолжают с опасением относиться к применению лазера. В статье представлены результаты использования традиционных аппаратов в фонохирургии хронических заболеваний гортани и сделаны выводы об эффективности и безопасности применения высокоэнергетических аппаратов.

**Ключевые слова:** доброкачественное новообразование гортани, опухолеподобные образования, фонохирургия, CO<sub>2</sub>-лазер, лазер на иттрий-алюминиевом гранате

**Для цитирования:** Кривопапов АА, Шамкина ПА, Глущенко АИ. Классические техники микрохирургии хронических заболеваний гортани с использованием лазера: обзор литературы. *Медицинский совет*. 2023;17(19):136–141. <https://doi.org/10.21518/ms2023-301>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Classic techniques used in laser microsurgery of chronic diseases of the larynx: a literature review

**Aleksandr A. Krivopalov**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, [Krivopalov@list.ru](mailto:Krivopalov@list.ru)

**Polina A. Shamkina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4595-365X>, [p.s.ent@bk.ru](mailto:p.s.ent@bk.ru)

**Alexandra I. Glushchenko**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5209-7869>, [nocturne4@mail.ru](mailto:nocturne4@mail.ru)

<sup>1</sup> Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

## Abstract

The topicality of the issue of treating chronic diseases of the larynx is beyond dispute. Given the increased load on the vocal apparatus, no downward trend in disease incidence is observed. The percentage of patient visits to an otorhinolaryngologist with complaints of prolonged changes in voice timbre, vocal fatigue, and difficulties with voice control is 7–12%. Chronic productive formations of the larynx account for up to 55–70% of pathologies in the proliferative upper respiratory disease pattern. If not treated promptly, chronic diseases of the larynx can significantly affect a person's ability to speak, swallow and breathe normally. Today, various methods for surgical treatment of chronic diseases of the larynx are used: both classical cold instruments and high-energy laser systems. The history of laser medicine dates from the late 1960s and is associated with the introduction of a high-intensity device emitting a photon stream in the infrared range into medical practice. The first carbon dioxide lasers were difficult to use (they were large in size and had complex technical settings), but at the same time they

showed high resection and coagulation qualities, and it earned them their popularity. Over 3 thousand new laser devices representing a practical interest for laryngeal surgery have appeared on the medical market for more than 60-year period. Despite the fact that fundamental research demonstrates the positive results of phonosurgery with high-power devices, many otolaryngologists continue to be in awe of lasers. The article presents the results of the use of traditional devices in phonosurgery for chronic diseases of the larynx and draws conclusions about the effectiveness and safety of high-power devices.

**Keywords:** benign neoplasm of the larynx, tumor-like formations, phono-surgery, CO<sub>2</sub> laser, yttrium-aluminum garnet laser

**For citation:** Krivopalov AA, Shamkina PA, Glushchenko AI. Classic techniques used in laser microsurgery of chronic diseases of the larynx: a literature review. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(19):136–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-301>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно международной гистологической классификации опухолей гортани, гортаноглотки и трахеи, разработанной Всемирной организацией здравоохранения, к хроническим гиперпластическим заболеваниям гортани относят: доброкачественные новообразования гортани, эпителиальные опухоли, опухоли мягких тканей, опухоли костной и хрящевой тканей, а также опухолеподобные образования [1].

Доброкачественные опухоли и опухолеподобные образования формируют своеобразную подгруппу хронических гиперпластических заболеваний гортани, на долю которых приходится до 55–70% в структуре пролиферативной патологии верхних дыхательных путей. Принимая во внимание этиологические факторы, провоцирующие развитие хронических заболеваний гортани (ХЗГ), тенденции к снижению заболеваемости в настоящее время не наблюдается [2, 3]. Среди опухолеподобных образований наиболее часто встречаются полипы (39–68%), отек Рейнке (5,5%), кисты (5%) и неспецифические гранулемы (3%) [4, 5], а среди доброкачественных новообразований довольно распространены папилломы (20–45%) и гемангиомы (до 13–18%) [6–9].

В последние десятилетия оперативное лечение заболеваний гортани с применением микрохирургической техники входит в стандарты оказания медицинской помощи и сопряжено с использованием лазерных технологий [10–13]. Сегодня наряду со стандартным холодным инструментарием в хирургии гортани используются высокоэнергетические инструменты: электрохирургические, радиочастотные, ультразвуковые, лазерные [14].

Слово LASER – это аббревиатура словосочетания Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, что означает усиление света посредством вынужденного излучения. Световой поток лазера характеризуется монохроматичностью, когерентностью и направленностью. Под монохроматичностью понимают способность лазера испускать электромагнитное излучение только одной длины волны, под когерентностью – генерацию нескольких колебательно-волновых процессов, согласованных в пространстве и времени, под направленностью подразумевают, что лазерный луч сконцентрирован и является более мощным по сравнению с другими формами света [15, с. 5–26]. Механизм действия лазера основан на взаимодействии фотонов с биологической тканью. В однородной среде луч света всегда образует прямую

линию. При контакте потока частиц оптического диапазона с неоднородной и непрозрачной средой происходит отражение, рассеяние, поглощение, проникновение энергии соответственно биологическим свойствам ткани. Отражение является процессом, проявляющимся при прохождении света через границу раздела сред. Угол отражения тем больше, чем больше угол, под которым падает луч. Под рассеянием пучка света понимают изменение направления распространения света с уменьшением его частоты и интенсивности. Величина рассеяния определяется количеством мутных объектов, с которыми, как с преградой, сталкивается, смещается и преломляется луч [16]. Поглощение света определяется тем, что оптический поток, попав в точку приложения, теряет интенсивность и прекращает свое движение, в результате чего его энергия передается ткани с выделением тепла. Проникновение световой волны – это способность света проникать на определенную глубину в соответствии с оптическими свойствами ткани [17].

Тип лазера характеризуется двумя неизменными параметрами – лазерной средой и целевым хромофором. Лазерная среда, которая может быть твердой, жидкой или газообразной, определяет длину волны лазера [18]. Целевой хромофор, или поглощающий элемент ткани, представляет собой вещество, способное поглощать свет определенной длины волны. Для оториноларингологов повышенный интерес представляют такие хромофоры, как вода, коллаген и гемоглобин, так как они в наибольшей степени представлены в тканях лор-органов [16, 19].

Как известно, живая клетка содержит 75–90% воды по объему. Поскольку биологические ткани в большей части своей массы состоят из воды, то исследование оптических характеристик биоткани часто сводится к определению поглощающих свойств воды [20, 21]. Вода – это прозрачная среда, которая хорошо поглощает свет с длиной волны менее 150 и более 1300 нм. Основной спектр поглощения воды находится в интервале 2500–5000 нм с максимумом поглощения длины волны при 2940 нм. Вторым по распространенности хромофором является гемоглобин. При облучении биоткани в диапазоне длины волн от 300 до 1100 нм выявлено, что гемоглобин как хромофор крови имеет высокие поглощающие свойства. По мере увеличения длины волны более 1100 нм поглощение гемоглобина снижается на фоне существенно усиливающегося поглощения воды. Коллаген – третий по встречаемости хромофор. В эпителиальной клетке количество коллагена достигает

18–30%. Спектр поглощения коллагена находится в видимом диапазоне волн от 400 нм до 760 нм и ближнем инфракрасном диапазоне от 760 до 2500 нм [18, 19, 22].

Чем больше хромофора в ткани, тем выше удельное поглощение световой энергии хромофорами клеток. Таким образом, осуществляется прямая зависимость между количеством хромофоров и глубиной проникновения лазерного луча. По завершении каскада фотореакции волна заданной и постоянной длины находит точку поглощения в специфическом для нее хромофоре, в результате чего выделяется тепловая энергия [23]. Количество тепловой энергии является определяющим фактором повреждения окружающих тканей. Избыточное тепло распространяется в объеме ткани и отводится через сосудистую сеть с дальнейшим затуханием за счет термодинамических процессов. На границе раздела температур возникает нисходящий градиент фототермических изменений от наиболее к наименее разогретой ткани, вследствие чего реализуются эффекты резания, испарения и коагуляции ткани [24, 25].

В зависимости от ведущей функции лазерные установки можно поделить на абляционные (режущие) и неабляционные (фотоангиолитические). Часть лазеров обладает комбинацией эффектов – резекционным и коагуляционным в соответствии с длиной волны и выставленными параметрами лазера [26].

На текущий момент можно обозначить преимущества использования лазеров в хирургии гортани:

- возможность оперировать практически в сухом поле, так как воздействие лазера приводит к активации каскада коагуляции с развитием гемостаза;
- уменьшение риска инфекционных осложнений из-за отсутствия прямого контакта инструмента с тканью (дистантный режим);
- достижение высокой точности сечения ткани при работе в узком пространстве в результате использования гибкого оптоволоконного или микроманипулятора с формированием концентрированного лазерного луча;
- малая инвазивность, которая достигается точностью воздействия и быстрым гемостазом, что способствует менее выраженному послеоперационному болевому синдрому.

В зависимости от активной среды, в которой происходит усиление электромагнитного импульса и придание лучу мононаправленности, лазерные системы бывают углекислотными, иттрий-алюминиевыми, аргоновыми, неодимовыми, из паров меди, эрбиевого стекла, гольмиевого и КТП (титанил-фосфат калия) кристалла [27].

## УГЛЕКИСЛОТНЫЙ (CO<sub>2</sub>) ЛАЗЕР

Наиболее популярным в ларингологии является CO<sub>2</sub>-лазер с длиной волны 10 600 нм. Свет такой длины волны хорошо поглощается водой и практически не рассеивается в тканях, благодаря чему углекислотный лазер обладает высоким свойством резки и вапоризации в хорошо гидратированных тканях. Минимальная глубина проникновения лазера составляет 0,3 мм, однако при этом выделяется всего 0,5 кДж энергии, что недостаточно для

коагуляции подлежащих сосудов [28]. На сегодняшний день CO<sub>2</sub>-лазер зарекомендовал себя как аппарат с максимальными резекционными свойствами, однако в случае возникновения активного кровотечения лазер показывает слабовыраженный коагуляционный эффект [29].

По мере накопления опыта применения CO<sub>2</sub>-лазера для лечения ларингологических пациентов была подтверждена безопасность его использования в хирургии доброкачественных новообразований и рецидивирующего папилломатоза в режиме низкой мощности в сочетании с микроларингеальными инструментами [30].

Y. Zhang et al. сопоставили динамику восстановления голоса у пациентов с лейкоплакией и полипами голосовых складок, прооперированных с помощью холодных микроинструментов и CO<sub>2</sub>-лазера. Более высокая скорость улучшения голоса согласно опроснику Voice Handicap Index в сочетании с более коротким временем нормализации эндоскопической картины гортани была отмечена в группе после лазерного лечения по сравнению с группой после традиционной микрофонохирургии [31].

S. Kumar et al. по результатам проведенного исследования опровергли факт, что тепловое повреждение, наносимое лазерами, вызывает более медленное заживление голосовых складок, и доказали отсутствие статистической разницы между группами пациентов с доброкачественными новообразованиями гортани, пролеченных с помощью холодных микроинструментов и с использованием CO<sub>2</sub>-лазера. Сравнительная оценка послеоперационных результатов показала, что оба хирургических метода обеспечивали полное восстановление стробоскопической картины и значительное улучшение показателей акустического анализа голоса в 100% случаев к концу 3-го месяца после оперативного лечения [32].

## ЛАЗЕР НА ИТРИЙ-АЛЮМИНИЕВОМ ГРАНАТЕ, ЛЕГИРОВАННЫЙ ТУЛИЕМ (Tm:YAG), 2013 НМ

Другим лазером с высокими резекционными свойствами является излучатель на иттрий-алюминиевом гранате, легированный тулием, с длиной волны 2013 нм. Данное излучение инфракрасного спектра также хорошо поглощается водой. Коэффициент полезного действия данных лазеров и практичность их использования в условиях амбулаторного лечения патологий гортани были представлены отдельными коллективами в ходе клинических исследований [10, 33–37].

В обзоре S.M. Zeitels и et al. была доказана выраженность гемостатического эффекта Tm:YAG по сравнению с CO<sub>2</sub>-лазером для хирургического лечения ХЗГ. В результате были определены более выраженные гемостатические свойства иттрий-алюминиевого лазера в условиях местной и общей анестезии [35].

J.A. Burns et al. представили сообщение о том, что тулиевый лазер является надежным режущим инструментом во время эндоларингеальных операций, хотя термическая травма, возникающая под воздействием Tm:YAG-лазера, была выше, чем от CO<sub>2</sub>-лазера. Полученные результаты позволили усовершенствовать стационарную

установку, дополнив ее системой воздушного охлаждения операционного поля [38].

В серии исследований J.A. Koufman et al. для лечения пациентов с ХЗГ использовали CO<sub>2</sub>-, PDL- и Tm:YAG-лазер. Интраоперационно при использовании всех трех лазерных установок была отмечена высокая безопасность использования, а также отсутствие значимой клинической разницы между группами пациентов в послеоперационном периоде [39].

### ЛАЗЕР НА ИТРИЙ-АЛЮМИНИЕВОМ ГРАНАТЕ, ЛЕГИРОВАННЫЙ НЕОДИМОМ (Nd:YAG), 1064 НМ

Другой лазер на основе иттрий-алюминиевого граната, легированный неодимом, с длиной волны 1064 нм имеет низкий коэффициент абляции и большую глубину проникновения – от 3 до 10 мм в ткани, благодаря чему обеспечивает высокий гемостатический эффект. Для достижения большей глубины проникновения и нивелирования рассеяния лазерной энергии применяются режимы с высокой мощностью, что может приводить к формированию широкой зоны некроза. Таким образом, протяженная по глубине зона термического повреждения может приводить к рубцеванию, стенозированию и возникновению стриктур, однако использование лазера в оптимальных режимах допускает его применение для лечения респираторного папилломатоза и распространенных рубцовых стенозов гортани [40]. S. Mattheis et al. представили сообщение о позитивном опыте трансоральной роботизированной хирургии новообразований лор-органов с использованием волокна Nd:YAG-лазера в качестве хирургического инструмента. Формирование широких зон коагуляции в случае образований со стромой из высококаскуляризированной соединительной ткани приводило к хорошему гемостазу, что может являться потенциально новым направлением в хирургии новообразований труднодоступных локализаций [41]. A. Syed et al. представили клинический случай успешного рассечения циркулярного рубца гортани с применением Nd:YAG у пациента, получавшего терапию антикоагулянтами по поводу подтвержденного COVID-19. Высокая проникающая способность и хороший гемостатический эффект лазера обеспечили быстрое рассечение рубца гортани и сократили время контакта хирургической бригады с COVID-19-положительным пациентом [42].

### ЛАЗЕР НА ИТРИЙ-АЛЮМИНИЕВОМ ГРАНАТЕ, ЛЕГИРОВАННЫЙ ГОЛЬМИЕМ (Ho:YAG), 2090 НМ

Известен лазер на основе иттрий-алюминиевого граната, легированный гольмием. Физические свойства этой среды генерируют поток лучей с длиной волны 2090 нм. Лазер обладает высокой абсорбционной способностью в водонасыщенных тканях с глубиной проникновения до 0,4 мм [43–45]. Ho:YAG успешно применяется в фонохирургии с 1996 г., и его эффективность и безопасность отражены в ряде зарубежных работ. По данным литературы, Ho:YAG лазерная хирургия сосудистых образований

у 95,1% пациентов приводила к безрецидивному удалению, в то время как у 4,9% пациентов наблюдалось значительное уменьшение образования в размере с необходимостью его повторного удаления. Все пациенты были повторно прооперированы с Ho:YAG-лазером с окончательным удалением образования, ни в одном из случаев проблем с дыханием не возникло. В результате 12-летней клинической работы было подтверждено, что Ho:YAG-хирургия является эффективным и безопасным методом лечения хронических неопухолевых заболеваний у взрослых [44–46].

Коллектив авторов под руководством Д.М. Мустафаева сравнил результаты эндоларингеальных микрохирургических вмешательств, выполняемых с помощью Ho:YAG, KTP-лазера и холодных инструментов. В группе пациентов, получавших лечение с применением лазеров, была определена более высокая скорость восстановления эндоскопической картины гортани и улучшения показателей акустического голоса по сравнению с традиционным способом лечения [47].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, внедрение высокоэнергетического лазерного излучения в оториноларингологическую практику определило новый подход в фонохирургии, что позволило бескровно и щадяще по отношению к окружающим тканям проводить оперативное вмешательство, а также в короткие сроки восстанавливать голосовую функцию у пациентов с ХЗГ. Благодаря этому лазер, применяемый для фонохирургии ХЗГ, является инструментом выбора. Имеется большое количество исследований, отражающих преимущества использования лазерных систем по сравнению с традиционным холодным способом. Такие преимущества, как высокая точность рассечения, отсутствие интраоперационного кровотечения за счет локального гемостаза и минимальная воспалительная реакция в значительной степени сокращают время операции и ускоряют восстановление голосовой функции пациентов.

Традиционное использование CO<sub>2</sub>-лазера с дистантной подачей луча в операционное поле под контролем роботизированной техники зарекомендовало себя как золотой стандарт лазерной фонохирургии. Тем не менее современная медицинская техника предлагает хирургу новые длины волн и новые способы их доставки в операционное поле. Подача лазерного излучения от активной среды в операционное поле через гибкое оптоволокно делает возможной работу как в контактном, так и в дистантном режиме. Такая возможность является особенно полезной в хирургии гортани, сопряженной со сложным доступом и работой в изолированном пространстве.

Использование лазерных аппаратов позволяет улучшить функциональные результаты эндохирургии гортани, что, на наш взгляд, является современным и клинически эффективным способом лечения ХЗГ.



Поступила / Received 18.07.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 21.08.2023  
Принята в печать / Accepted 25.08.2023

## Список литературы / References

- Поляцкий ИЛ, Артемьева АС, Кривопапов ЮА. Пересмотренная классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2017 (4-е изд.): опухоли лимфоидной ткани. *Архив патологии*. 2019;81(3):59–65. <https://doi.org/10.17116/patol20198103159>.
- Polyatskii IL, Artemyeva AS, Krivolapov YuA. Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th ed.): lymphoid tumors. *Arkhiv Patologii*. 2019;81(3):59–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20198103159>.
- Шляга ИД, Колядич ЖВ, Новик АВ, Челебиева НР, Шалыга АИ. Анализ диагностики и лечения хронического гиперпластического ларингита в Республике Беларусь на примере пациентов Добрушского района Гомельской области. *Российская оториноларингология*. 2022;21(4):73–81. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-73-81>.
- Shlyaga ID, Kolyadich ZhV, Novik AV, Chelebieva NP, Shalyga AI. Analysis of diagnosis and treatment of chronic hyperplastic laryngitis in Republic of Belarus on example of patients in Dobrush district of Gomel region. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(4):73–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-73-81>.
- Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Коркмазов АМ, Корнова НВ, Белашангин АС. Лечение и профилактика различных форм ларингита на фоне острых респираторных инфекций. *Медицинский совет*. 2022;8(7):79–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87>.
- Korkmazov MYu, Lengina MA, Korkmazov AM, Kornova NV, Beloshangin AS. Treatment and prevention of various forms of laryngitis on the background of acute respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;8(7):79–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87>.
- Дайхес НА, Быкова ВП, Пономарев АБ, Давудов ХШ. Клиническая патология гортани: руководство-атлас. М.: МИА; 2009. 160 с.
- Derkey CS. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2001;111(1):57–69. <https://doi.org/10.1097/00005537-200101000-00011>.
- Захарова МЛ, Павлов ПВ, Рачкова КК. Консервативная терапия инфантильной гемангиомы подглоточного отдела гортани. *Российская оториноларингология*. 2016;6(4):49–54. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-6-49-54>.
- Zakharova ML, Pavlov PV, Rachkova KK. Non-surgical treatment of infant's subglottic hemangiomas. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2016;6(4):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-6-49-54>.
- Gale N, Poljak M, Zidar N. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: What is New in the 2017 WHO Blue Book for Tumours of the Hypopharynx, Larynx, Trachea and Parapharyngeal Space. *Head Neck Pathol*. 2017;11(1):23–32. <https://doi.org/10.1007/s12105-017-0788-z>.
- Молодцова ВП, Акопов АЛ, Дворакоская ИВ, Рябова МА, Прудников АВ, Портнов ГВ. Современные комбинированные бронхологические методы диагностики и лечения рецидивирующего папилломатоза трахеи, бронхов и легких взрослых. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(3):42–57. Режим доступа: <https://drive.google.com/file/d/1k7-xG-uC33-EnCF1-jOfn9pL2jHfUL/view?pli=1>.
- Molodtsova VP, Akopov AL, Dvorakovskaya IV, Ryabova MA, Prudnikov AV, Portnov GV. Modern combined bronchial methods of diagnosis and treatment of recurrent papillomatosis of trachea, bronchi and lungs in adults. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(3):42–57. (In Russ.) Available at: <https://drive.google.com/file/d/1k7-xG-uC33-EnCF1-jOfn9pL2jHfUL/view?pli=1>.
- Карпов ОЗ, Силаева НА. Организация системы высокотехнологичной медицинской помощи в России: история вопроса (часть II). *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2018;13(4):147–152. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2018.44.92.029>.
- Karpov OE, Silaeva NA. Organization of a system of high-tech medical care in Russia: background (part II). *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2018;13(4):147–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2018.44.92.029>.
- Коркмазов МЮ, Ангелович МС, Ленгина МА, Ястремский АП. Пятнадцатилетний опыт пластики ликворных свищей с применением высокоинтенсивного лазерного излучения. *Медицинский совет*. 2021;18(1):192–201. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.
- Korkmazov MYu, Angelovich MS, Lengina MA, Yastremsky AP. Fifteen years of experience in plastic liquor fistulas using high-intensity laser radiation. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;18(1):192–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.
- Карпищенко СА, Александров АН, Болознева ЕВ, Фаталиева АФ. Применение полупроводникового лазера для редукции Nasal Swell Body. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):46–50. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-46-50>.
- Karpishchenko SA, Aleksandrov AN, Bolozneva EV, Fatalieva AF. Nasal septal Swell Body reduction a diode laser. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(1):46–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-46-50>.
- Коркмазов МЮ, Дубинец ИД, Ленгина МА, Коркмазов АМ, Корнова НВ, Рябенко ЮИ. 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 MYu, Dubinets ID, Lengina MA, Korkmazov AM, Kornova NV, Ryabenko Yul. Distinct indexes of immunological reactivity in surgical alteration of ORL organs. *Russian Journal of Immunology*. 2022;25(2):201–206. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1121-DIO>.
- Дубинец ИД, Коркмазов МЮ, Синицкий АИ, Данышова ЕИ, Скирипичников ИИ, Мокина МВ, Мирзагалиев ДМ. Окислительный стресс на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах. *Медицинский совет*. 2021;18(1):148–156. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>.
- Dubinets ID, Korkmazov MYu, Sinitskii AI, Danshova EI, Skirpichnikov II, Mokina MV, Mirzagaliev DM. Local and systemic oxidative stress in chronic suppurative otitis media. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;18(1):148–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>.
- Шахова МА, Терентьева АБ, Шахов АВ. Анализ предикторов осложнений лазерной хирургии в оториноларингологии. *Российская оториноларингология*. 2019;18(3):65–70. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-65-70>.
- Shakhova MA, Terentyeva AB, Shakhov AV. Analysis of laser surgery complications in ENT. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(3):65–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-65-70>.
- Фейнман Р, Лейтон Р, Сэндс М. *Фейнмановские лекции по физике. Т. 3: Излучение. Волны. Кванты*. М.: АСТ; 2019. 496 с.
- Князьков ВБ, Гофман ВР. *Лазерная тонзиллэктомия*. М.: Техносфера; 2014. 240 с.
- Тимченко ЕВ. *Взаимодействие лазерного излучения с веществом*. Самара: Самарский государственный аэрокосмический университет им. С.П. Королева; 2012. 144 с.
- Van Overbeek J. Principles and practice of lasers in otorhinolaryngology and head and neck surgery. *Lasers Med Sci*. 2003;18(1):69. <https://doi.org/10.1007/s10103-002-0252-4>.
- Zhu D, Luo Q, Zhu G, Liu W. Kinetic thermal response and damage in laser coagulation of tissue. *Lasers Surg Med*. 2002;31(5):313–321. <https://doi.org/10.1002/lsm.10108>.
- Коркмазов МЮ, Солодовник АВ, Коркмазов АМ, Ленгина МА. 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 MYu, Solodovnik AV, Korkmazov AM, Lengina MA. Prospects for using herbal preparation in combination with physical methods in complex therapy of chronic adenoiditis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;18(1):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>.
- Dolotov LE, Sinichkin YP, Tuchin VV, Utz SR, Altshuler GB, Yaroslavsky IV. Design and evaluation of a novel portable erythema-melanin-meter. *Lasers Surg Med*. 2004;34(2):127–135. <https://doi.org/10.1002/lsm.10233>.
- Fink DS, Sibley H, Kunduk M, Schexnaydre M, Sutton C, Kakade-Pawar A, McWhorter AJ. Functional Outcomes after Salvage Transoral Laser Microsurgery for Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155(4):606–611. <https://doi.org/10.1177/014959816648111>.
- Крюков АИ, Царапкин ГЮ, Арзамазов СГ, Панасов СА. Лазеры в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(6):62–66. <https://doi.org/10.17116/otorino20168162-66>.
- Krukov AI, Tsarapkin GYu, Arzamazov SG, Panasov SA. The application of lasers in otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(6):62–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20168162-66>.
- Кривопапов АА, Рязанцев СВ, Иванов НИ, Захарова ГП. Преимущества лазерной хирургии в ринологии. *Российская ринология*. 2022;30(4):276–281. <https://doi.org/10.17116/rosrino202230041276>.
- Krivopalov AA, Ryzantsev SV, Ivanov NI, Zakharova GP. Advantages of laser surgery in rhinology. *Russian Rhinology*. 2022;30(4):276–281. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino202230041276>.
- Талибов АХ, Коркмазов МЮ, Ленгина МА, Кривопапов АА, Гришаев НВ. Персонализированный подход к повышению качества жизни и психофизической готовности спортсменов-гиревиков коррекцией сенсорных и вазомоторных расстройств лор-органов. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(4):29–41. Режим доступа: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1595>.
- Talibov AKH, Korkmazov MYu, Lengina MA, Krivopalov AA, Grishaev NV. 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*. 2021;21(4):29–41. (In Russ.) Available at: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1595>.
- Karasu MF, Gundogdu R, Cagli S, Aydin M, Arli T, Aydemir S, Yuce I. Comparison of effects on voice of diode laser and cold knife microlaryngology techniques for vocal fold polyps. *J Voice*. 2014;28(3):387–392. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2013.10.017>.
- Kusek ER, Kusek AJ, Kusek EA. Five-year retrospective study of laser-assisted periodontal therapy. *Gen Dent*. 2012;60(6):540–545. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23220310/>.
- Baggish MS, Sze E, Badawy S, Choe J. Carbon dioxide laser laparoscopy by means of a 3.0-mm diameter rigid wave guide. *Fertil Steril*. 1988;50(3):419–424. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)60125-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)60125-5).
- Nawka T, Hosemann W. Surgical procedures for voice restoration. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2005;4:Doc14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3201008/>.

30. Shapshay SM, Rebeiz EE, Bohigian RK, Hybels RL. Benign lesions of the larynx: should the laser be used? *Laryngoscope*. 1990;100(9):953–957. <https://doi.org/10.1288/00005537-199009000-00008>.
31. Zhang Y, Liang G, Sun N, Guan L, Meng Y, Zhao X et al. Comparison of CO<sub>2</sub> laser and conventional laryngomicrosurgery treatments of polyp and leukoplakia of the vocal fold. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):18265–18267. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4694328/>.
32. Kumar S, Prasad BK. A Comparison of Surgical Outcomes of Carbon Dioxide Laser Versus Conventional Cold Instrument Excision of Benign Vocal Cord Lesions. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;71(Suppl. 1):992–996. <https://doi.org/10.1007/s12070-019-01678-y>.
33. Коркмазов МЮ, Коркмазов АМ, Дубинец ИД, Ленгина МА, Кривопапов АА. Особенности альтернативного 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>.
34. Коркмазов МЮ, Коркмазов АМ, Дубинетс ИД, Ленгина МА, Кривопапов АА. Features of the alternative impact of impulse noise on the cochlear analyzer in athletes: prognosis, methods of correction and prevention. *Human. Sport. Medicine*. 2021;21(2):189–200. (In Russ.) Available at: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1406>.
35. Ossoff RH, Coleman JA, Courey MS, Duncavage JA, Werkhaven JA, Reinisch L. Clinical applications of lasers in otolaryngology – head and neck surgery. *Lasers Surg Med*. 1994;15(3):217–248. <https://doi.org/10.1002/lsm.1900150302>.
36. Zeitel SM, Burns JA, Akst LM, Hillman RE, Broadhurst MS, Anderson RR. Office-based and microlaryngeal applications of a fiber-based thulium laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115(12):891–896. <https://doi.org/10.1177/000348940611501206>.
37. Коркмазов МЮ, Ленгина МА. Необходимость дополнительных методов реабилитации больных с кохлео-вестибулярной дисфункцией. *Вестник оториноларингологии*. 2012;(55):76–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/yncybq>.
38. Коркмазов МЮ, Ленгина МА. The need for additional methods of rehabilitation of patients with cochleo-vestibular dysfunction. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;(55):76–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/yncybq>.
39. Pedersen M, McGlashan J. Surgical versus non-surgical interventions for vocal cord nodules. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6):CD001934. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001934.pub2>.
40. Burns JA, Kobler JB, Zeitel SM. Microstereo-laryngoscopic lipoinjection: practical considerations. *Laryngoscope*. 2004;114(10):1864–1867. <https://doi.org/10.1097/00005537-200410000-00035>.
41. Koufman JA, Rees CJ, Frazier WD, Kilpatrick LA, Wright SC, Halum SL, Postma GN. Office-based laryngeal laser surgery: a review of 443 cases using three wavelengths. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(1):146–151. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.02.041>.
42. Shokrollahi K, Raymond E, Murison MSC. Lasers: Principles and Surgical Applications. *J Surg*. 2004;2(1):28–34. [https://doi.org/10.1016/S1743-9191\(06\)60023-X](https://doi.org/10.1016/S1743-9191(06)60023-X).
43. Mattheis S, Mandapathil M, Rothmeier N, Lang S, Dominas N, Hoffmann TK. Transorale Roboter-assistierte Chirurgie von Kopf-Hals-Tumoren: Eine Fallserie mit 17 Patienten. *Laryngorhinootologie*. 2012;91(12):768–773. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327663>.
44. Syed A, Kamalia MA, Messina A, Andaz S, Melamed J, Gibson V. A Novel Approach to Repair of Tracheal Occlusion Secondary to Percutaneous Tracheostomy Creation. *Cureus*. 2023;15(1):e33868. <https://doi.org/10.7759/cureus.33868>.
45. Ossoff RH, Coleman JA, Courey MS, Duncavage JA, Werkhaven JA, Reinisch L. Clinical applications of lasers in otolaryngology – head and neck surgery. *Lasers Surg Med*. 1994;15(3):217–248. <https://doi.org/10.1002/lsm.1900150302>.
46. Yan Y, Olszewski AE, Hoffman MR, Zhuang P, Ford CN, Dailey SH, Jiang JJ. Use of lasers in laryngeal surgery. *J Voice*. 2010;24(1):102–109. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2008.09.006>.
47. Xiuwen J, Jianguo T. Endoscopic Ho laser interstitial therapy for pharyngo-laryngeal venous malformations in adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272(4):937–940. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3463-y>.
48. Zou Y, Huang J, Zhang X, Liu Q, Li W, Peng S et al. Clinical application of laryngeal endoscopy in the minimally invasive surgery of laryngeal diseases. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2004;18(3):152–154. (In Chinese) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15222266/>.
49. Мустафаев ДМ, Ашуров ЗМ, Зенгер ВГ, Наседкин АН, Исаев ВМ, Осипенко ЕВ, Алышов ФА. Возможности комбинированного использования Ho:YAG- и KTP-лазеров в хирургии доброкачественных образований гортани. *Лазерная медицина*. 2007;11(3):22–26. Режим доступа: [https://science.goslasmed.ru/docs/magasin/Lasermed\\_2007\\_3\\_11.pdf](https://science.goslasmed.ru/docs/magasin/Lasermed_2007_3_11.pdf).
50. Mustafaeв DM, Ashurov ZM, Zenger VG, Nasedkin AN, Isaev VM, Osipenko EV, Alyshov FA. Possibilities of combined Ho:YAG- and KTP-lasers effect in the surgical treatment of benign neoplasms in the larynx. *Laser Medicine*. 2007;11(3):22–26. (In Russ.) Available at: [https://science.goslasmed.ru/docs/magasin/Lasermed\\_2007\\_3\\_11.pdf](https://science.goslasmed.ru/docs/magasin/Lasermed_2007_3_11.pdf).

### Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – А.А. Кривопапов  
 Написание текста – П.А. Шамкина, А.И. Глущенко  
 Сбор и обработка литературы – П.А. Шамкина, А.И. Глущенко  
 Статистическая обработка – А.И. Глущенко  
 Редактирование – А.А. Кривопапов

### Contribution of authors:

Study concept and design – Aleksandr A. Krivopalov  
 Text development – Polina A. Shamkina, Alexandra I. Glushchenko  
 Collection and processing of literature – Polina A. Shamkina, Alexandra I. Glushchenko  
 Statistical processing – Alexandra I. Glushchenko  
 Editing – Aleksandr A. Krivopalov

### Информация об авторах:

**Кривопапов 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](mailto:krivopalov@list.ru)  
**Шамкина Полина Александровна**, к.м.н., 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; [p.s.ent@bk.ru](mailto:p.s.ent@bk.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](mailto: nocturne4@mail.ru)

### Information about the authors:

**Aleksander 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](mailto:krivopalov@list.ru)  
**Polina A. Shamkina**, Cand. Sci. (Med.), Researcher 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; [p.s.ent@bk.ru](mailto:p.s.ent@bk.ru)  
**Alexandra I. Glushchenko**, Postgraduate Student 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; [nocturne4@mail.ru](mailto: nocturne4@mail.ru)

# Применение комбинированного лоскута при тимпанопластике закрытого типа

**М.В. Комаров**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4471-3603>, 7\_line@mail.ru

**В.В. Дворянчиков**, <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>, 3162256@mail.ru

**И.А. Аникин**, <https://orcid.org/0000-0003-2977-2656>, dr-anikin@mail.ru

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

## Резюме

**Введение.** Хрящевой трансплантат используется в отоларингологии с 1959 г. Устойчивость хряща к перепадам давления в барабанной полости и дефициту кровоснабжения в раннем послеоперационном периоде выгодно отличают его от аутофасции. При выполнении миринопластики важно создание условий для формирования неотимпанальной мембраны, обладающей такой же трехмерной пространственной конфигурацией, как нативная барабанная перепонка с полным соприкосновением мембраны с костным барабанным кольцом и рукояткой молоточка. Также формирование неотимпанальной мембраны (миринопластика) является ключевым этапом тимпаноластики с оссиклопластикой, обеспечивающим не только восстановление герметичности барабанной перепонки, но и контакт, и должную фиксацию дистальной части протеза, используемого для замещения утраченных элементов цепи слуховых косточек.

**Цель.** Оценить результативность тимпаноластики закрытого типа путем применения комбинированного аутофасциально-аутохрящевого лоскута.

**Материалы и методы.** Сформированы группа исследования, включающая пациентов, которым тимпаноластика 1–3-го типов по М. Тос была выполнена по предлагаемой методике использования аутофасциально-аутохрящевого лоскута (343 пациента), и группа сравнения, включающая пациентов, которым тимпаноластика 1-го типа была выполнена с применением аутофасции (54 пациента).

**Результаты.** Отдаленные анатомические результаты показали большую стабильность неотимпанальной мембраны, сформированной по предлагаемой методике (2% реперфораций). Функциональные результаты в диапазоне речевых частот не имели значимых различий. Сравнение функциональных результатов в диапазоне высоких частот продемонстрировало значимое преимущество предлагаемой методики.

**Заключение и выводы.** Предлагаемая методика формирования неотимпанальной мембраны, близкой по конфигурации к нативной барабанной перепонке, обеспечивает высокий функциональный результат с сокращением разрыва в звукопроводении между больным и здоровым ухом до 5–10 дБ на частотах 0,5–16 кГц.

**Ключевые слова:** Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов (НМАО), хронический гнойный средний отит, хронический отит, ультратонкая хрящевая пластинка, хрящ, фасция, аудиограмма в расширенном диапазоне частот

**Для цитирования:** Комаров МВ, Дворянчиков ВВ, Аникин ИА. Применение комбинированного лоскута при тимпанопластике закрытого типа. *Медицинский совет*. 2023;17(19):142–150. <https://doi.org/10.21518/ms2023-293>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# The use of a combined flap in closed-type tympanoplasty

**Mikhail V. Komarov**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4471-3603>, 7\_line@mail.ru

**Vladimir V. Dvorianchikov**, <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>, 3162256@mail.ru

**Igor A. Anikin**, <https://orcid.org/0000-0003-2977-2656>, dr-anikin@mail.ru

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

## Abstract

**Introduction.** Cartilage graft has been used in otosurgery since 1959. Cartilage resistance to pressure drops in the tympanic cavity and blood supply deficit in the early postoperative period favorably distinguish it from autofascia. When performing myringoplasty, it is important to create conditions for the formation of a neotympanic membrane that has the same three-dimensional spatial configuration as the native tympanic membrane with full contact of the membrane with the bone tympanic ring and the handle of the malleus. Also, the formation of the neotympanic membrane (myringoplasty) is a key step in tympanoplasty with ossiculoplasty, which ensures not only the restoration of the tightness of the tympanic membrane, but also the contact and proper fixation of the distal part of the prosthesis used to replace the lost elements of the auditory ossicular chain.

**Objective.** Evaluate the effectiveness of closed-type tympanoplasty by using a combined autofascial-autocartilaginous flap.

**Materials and methods.** A study group was formed, including patients who underwent tympanoplasty of types 1–3 according to M. Tos according to the proposed method of using an autofascial-autocartilaginous flap (343 patients), and a comparison group, including patients who underwent type 1 tympanoplasty with using autofascia (54 patients).

**Results.** Long-term anatomical results showed greater stability of the neotympanic membrane formed by the proposed method (2% reperforations). Functional results in the range of speech frequencies had no significant differences. Comparison of functional results in the high frequency range demonstrated a significant advantage of the proposed technique.

**Conclusion.** The conclusion is drawn that the proposed method of forming a neotympanic membrane close in configuration to the native tympanic membrane provides a high functional result with a reduction in the gap in sound conduction between the diseased and healthy ear to 5–10 dB at frequencies of 0.5–16 kHz.

**Keywords:** National Medical Association of Otorhinolaryngologists (NMAO), chronic otitis media, ultrathin cartilage plate, cartilage, fascia, audiogram in an extended frequency range

**For citation:** Komarov MV, Dvoryanchikov VV, Anikin IA. The use of a combined flap in closed-type tympanoplasty. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(19):142–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-293>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Тимпаноластика с использованием хряща в качестве трансплантируемого материала для восстановления барабанной перепонки была впервые предложена в 1959 г. и в дальнейшем рассматривалась в качестве предпочтительного метода вмешательства при ретракционных карманах, рецидивирующих перфорациях неотимпанальной мембраны и ателектазе барабанной полости [1].

Интерес к хрящу как альтернативному материалу для трансплантации не ослабевает по сравнению с традиционно применяемой фасцией височной мышцы в связи с тем, что хрящ устойчив к снижению давления в барабанной полости, что особенно актуально при реконструкции барабанной перепонки в случаях стойкой дисфункции слуховой трубы и при мукозите [2].

Структурно фасция состоит из неравномерно расположенных эластичных волокон и волокон соединительной ткани. В связи с этим фасция непредсказуемо может деформироваться с образованием диастаза с воспринимающим ложем, либо истончаться, приводя к образованию прободений в раннем послеоперационном периоде. Хрящ, напротив, имеет постоянную форму, большую плотность, чем фасция, а также лишен фиброзной ткани, поэтому его послеоперационные размеры остаются неизменными, кроме того, хрящ менее требователен к кровоснабжению, получая питание посредством диффузии, что лежит в основе лучшего приживления по сравнению с фасцией [3, 4]. Указанные преимущества и позволяют рассматривать хрящевой трансплантат как привлекательный материал для реконструкции барабанной перепонки.

Опыт применения хряща при тимпаноластике отражен во множестве публикаций как за рубежом, так и в России. Хрящевой трансплантат используют различными способами – палисадной техникой, в комбинации с надхрящницей и многочисленными армирующими методиками. В ряде публикаций за последние 10 лет О.Г. Хоров продемонстрировал отличные результаты как при использовании цельной тонкой пластины аутохряща, так и тонкой пластины с мобильными фрагментами, достигая уровня социально-адекватного слуха в 90% случаев [5, 6]. Более десятилетия назад Е.В. Гаров с соавт. указывали на то, что при тотальных и субтотальных перфорациях барабанной перепонки эффективна исключительно

многослойная пластика, при которой в качестве опорного каркаса используется аутохрящевой трансплантат [7].

В течение последних 10 лет различными авторами выполнены метаанализы, позволяющие утверждать, что применение хрящевого трансплантата не только снижает риск развития реперфорации неотимпанальной мембраны, но и позволяет добиться того же уровня функционального результата в сравнении с использованием фасции височной мышцы [8–14].

Следует отметить, что консенсуса по вопросу, влияет ли толщина аутохрящевого трансплантата на звукопроводение, среди авторов, проводивших метаанализы, не наблюдается. В частности, Y. Yegin утверждает, что при использовании цельного хряща (full-thickness) слуховая функция не только не уступает таковой при использовании фасции или ультратонких пластин, но даже превосходит их [3]. Напротив, С. Xing указывает, что применение ультратонких пластин или фасции дает лучший результат, чем цельная хрящевая пластина [4].

В то же время М. Kalcioğlu, делаясь только своим опытом тимпаноластики 1-го типа и не находя статистических различий в слуховой функции при использовании тех же видов трансплантатов, указывает на важную деталь, редко освещаемую в публикациях, а именно стабильность и качество контакта трансплантата с рукояткой молоточка, который может быть утрачен при применении такой жесткой структуры, как хрящевая монопластина при ее даже незначительной латерализации, что приведет не только к потерям в показателях послеоперационного костно-воздушного интервала, но и к нарушению вентиляции среднего уха в связи с медиализацией свободно лежащего в барабанной полости молоточка [13].

Более того, при использовании трансплантата единой жесткой конструкции, такого как цельный хрящ, невозможно сформировать купольную форму неотимпанальной мембраны, интимно связанной со всей поверхностью рукоятки молоточка. Использование только мягкого трансплантата, такого как фасция или надхрящница, не обеспечивает полного соприкосновения неотимпанальной мембраны и рукоятки молоточка в раннем послеоперационном периоде ввиду колебания интратимпанального давления, что приводит к частичной или полной латерализации неотимпанальной мембраны.

При выполнении миринголастики важно создание условий для формирования неотимпанальной мембраны,

обладающей такой же трехмерной пространственной конфигурацией, как у нативной барабанной перепонки с полным соприкосновением мембраны с костным барабанным кольцом и рукояткой молоточка.

Также формирование неотимпанальной мембраны (мирингопластика) является ключевым этапом тимпаноластики с оссикулопластикой, обеспечивающим не только восстановление герметичности барабанной перепонки, но и контакт, и должную фиксацию дистальной части протеза, используемого для замещения утраченных элементов цепи слуховых косточек.

Современные принципы протезирования слуховых косточек (оссикулопластика) основываются на принципе «колумеллы», т. е. прямой передачи звукового давления с барабанной перепонки через частичный или полный протез соответственно на головку стремечка или подложную пластинку стремечка. Данный принцип заведомо утрачивает естественный рычажный механизм слуховых косточек, усиливающий в норме звуковое давление на коэффициент 1,3.

Кроме того, утрата неотимпанальной мембраной формы нативной барабанной перепонки приводит к исчезновению механизма «цепного рычага», обеспечиваемого ее полусферической (конусообразной) формой [15].

Потеря этих двух механизмов приводит к сохранению костно-воздушного интервала до 10 дБ на речевых частотах и существенному костно-воздушному интервалу до 30–40 дБ на частотах более 4000 Гц даже при удачно выполненном оперативном вмешательстве. Такой показатель костно-воздушного интервала пагубно отражается на показателях разборчивости речи.

На современном этапе развития медицины утрату рычажного механизма цепи слуховых косточек компенсировать не удастся. Напротив, восстановление механизма «цепного рычага» барабанной перепонки путем реконструкции ее нативной формы технически выполнимо и является актуальной задачей.

**Цель работы** – повысить результативность реконструктивных хирургических вмешательств на среднем ухе при хроническом тубо-тимпанальном среднем отите за счет использования комбинированного аутофасциально-аутохрящевого трансплантата на этапе пластики барабанной перепонки.

**Задачи:**

1. Согласно критериям включения и исключения сформировать группу исследования, в которой пациентам выполнялась тимпаноластика закрытого типа с применением комбинированного аутофасциально-аутохрящевого лоскута, а также группу сравнения, в которой пациентам была выполнена тимпаноластика с применением аутофасциального лоскута.
2. Сравнить анатомический результат в обеих группах в отдаленном послеоперационном периоде.
3. Сопоставить функциональный результат в обеих группах в отдаленном послеоперационном периоде, ориентируясь не только на речевые, но и на высокие частоты, ответственные за разборчивость речи.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

*Общая характеристика пациентов, вошедших в исследование*

Из всех пациентов, получавших специализированную хирургическую помощь по поводу хронического гнойного среднего отита с 2018 по 2022 г. в оториноларингологическом отделении СПб ГБУЗ «Городская больница №26», являющейся клинической базой Санкт-Петербургского НИИ ЛОР, в исследование были включены 397 пациентов, разделенные на 2 группы:

Группа А (группа исследования) – пациенты, которым была выполнена тимпаноластика 1–3-го типа по М. Тос с применением комбинированного аутофасциально-аутохрящевого лоскута. Всего 343 пациента – 205 женщин и 138 мужчин.

Группа Б (группа сравнения) – пациенты, которым была выполнена тимпаноластика 1-го типа по М. Тос с применением аутофасциального лоскута. Всего 54 пациента – 31 женщина и 23 мужчины.

Критерии включения пациентов в группы исследования и сравнения:

1. Пациенты с хроническим тубо-тимпанальным или эпитимпано-антральным гнойным средним отитом с тотальной или субтотальной перфорацией натянутой части барабанной перепонки. В контексте данной работы были изучены результаты тех пациентов, у которых хронический гнойный процесс привел к утрате всего или практически всего фиброзного слоя барабанной перепонки, отвечающего за механизм «цепного рычага», обеспечивающего усиление звукового давления.
2. Односторонний процесс поражения среднего уха у всех пациентов. У каждого пациента из обеих групп здоровое ухо выступало как эталон звукопроводения, обеспечиваемого барабанной перепонкой и интактной цепью слуховых косточек.
3. Пациентам выполнена тимпаноластика закрытого типа. Реконструкция нативной формы барабанной перепонки возможна только при тимпанопластике закрытого типа.
4. Возраст от 18 до 50 лет. Согласно последним исследованиям статистически у пациентов старше 50 лет развивается значимый дефицит звуковосприятия высоких частот, что может увеличить статистическую неоднородность результатов исследования.
5. Срок послеоперационной курации пациента не менее 6 мес.

Критерии исключения пациентов из группы исследования и сравнения:

1. Наличие у пациента смешанной формы тугоухости.
2. Наличие у пациента грубой, трудно корригируемой соматической патологии, способной пагубно воздействовать на механизм регенерации среднего уха (ревматоидные и системные заболевания, сахарный диабет и другие).
3. В процессе оперативного вмешательства выявлена патологическая эпидермизация среднего уха, превышающая H1M0A1O2 по классификации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов (НМАО) (2023 г.) [16].

Строгость критериев включения и исключения обусловлена необходимостью исключить факторы, способные по объективным причинам негативно повлиять на анатомический и функциональный результат и таким образом исказить статистическое сравнение результатов в обеих группах в пользу одного или другого метода оперативного вмешательства.

*Алгоритм предоперационной подготовки* соответствовал действующим нормативным документам – стандартам и клиническим рекомендациям, действовавшим на момент ее проведения<sup>1</sup>.

Среди кандидатов для проведения оперативного вмешательства рассматривались пациенты с хроническим отитом в стадии ремиссии без предъявления строгих требований к частоте и сроку последнего эпизода обострения заболевания. При выявлении обострения хронического отита предпринимались меры к его купированию, при обнаружении значимой фоновой патологии – заболеваний верхних дыхательных путей, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и других – предварительно производилась их коррекция для нивелирования негативных факторов, способных повлиять на результат хирургического лечения [17].

*Оперативная методика*, согласно которой выполнялись хирургические вмешательства, заключалась в следующем: в обеих группах использовали заушный доступ, трансмеатальный путь с применением сквозной мобилизации кожи задней стенки слухового прохода. При осуществлении доступа производили забор аутофасции височной мышцы в верхнем углу раны.

Далее для группы А: с ушной раковины в операционной ране производили забор аутохрящевых лоскутов квадратной формы, из которого изготавливали 4 круглые пластинки аутохряща толщиной 0,1 мм диаметром 5–6 мм. После дезэпителизации омоложденного края перфорации барабанной перепонки производили ревизию барабанной полости, при необходимости удаляли пораженные слуховые косточки. После чего в барабанную полость помещали несколько фрагментов высокоочищенной желатиновой губки «Spongostan» (рис. 1), далее производили укладку ранее приготовленных круглых пластинок аутохряща, создавая при этом трехмерную плоскость неотимпанальной мембраны за счет формирования

полусферической формы нативной барабанной перепонки с основанием у костного барабанного кольца с вершиной: 1) для тимпанопластики 1-го типа (рис. 2) – в рукоятке молоточка, для этого первую пластинку аутохряща размещали в проекции передне-верхнего квадранта барабанной перепонки (рис. 3), при этом один край первой пластинки опирался на рукоятку молоточка, а другой ее край был заведен под костное барабанное кольцо, далее каждую следующую пластинку, а именно вторую и третью, размещали так, чтобы один ее край был размещен поверх предыдущей пластинки, а другой ее край заведен под костное барабанное кольцо, а четвертую пластинку размещали поверх первой и третьей пластинки и поверх костного барабанного кольца (рис. 4), затем поверх сформированного аутохрящевого каркаса укладывали ранее приготовленный аутофасциальный лоскут, поверх

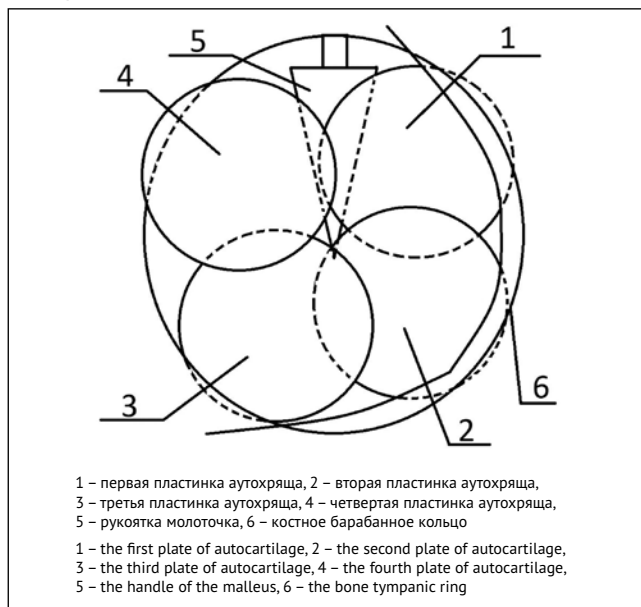
● **Рисунок 1.** Этап формирования поддерживающей подушки с применением фрагментов желатиновой губки

● **Figure 1.** The stage of forming a support pillow using fragments of a gelatin sponge



● **Рисунок 2.** Схема размещения пластинок аутохряща при проведении тимпанопластики 1-го типа

● **Figure 2.** Scheme of placement of autocartilage plates during type 1 tympanoplasty



<sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201705170016>.

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным средним отитом» от 29 ноября 2004 г. № 292. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/901917309>.

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 24 апреля 2006 г. № 314 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гнойным и неуточненным средним отитом». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/901979837>.

Стандарт медицинской помощи больным гнойным и неуточненным средним отитом. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2007;9:122–126. Режим доступа:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11018210>.

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 28 марта 2007 г. № 212 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным тубо-тимпанальным гнойным средним отитом и хроническим эпитимпано-антральным гнойным средним отитом (при оказании специализированной помощи)». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902275023>.

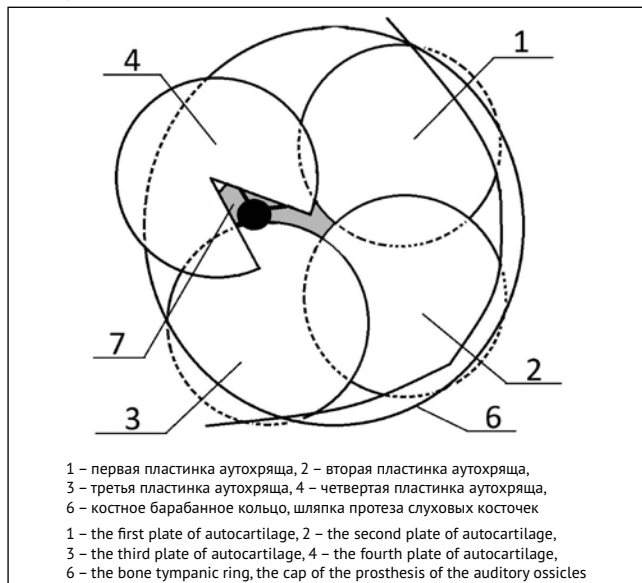
Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.08.2022 № 578н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при хроническом среднем отите (диагностика и лечение)». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202210030007>.

Клинические рекомендации КР698 «Хронический средний отит». Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/698>.

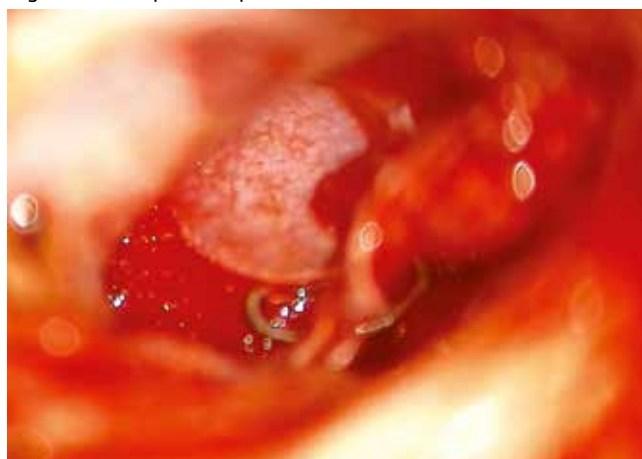
- **Рисунок 3.** Этап укладки первой пластинки аутохряща
- **Figure 3.** The stage of laying the first plate of autotrilage



- **Рисунок 5.** Схема размещения пластинок аутохряща при проведении тимпанопластики 2-го и 3-го типов
- **Figure 5.** Scheme of placement of autotrilage plates during type 2 and 3 tympanoplasty



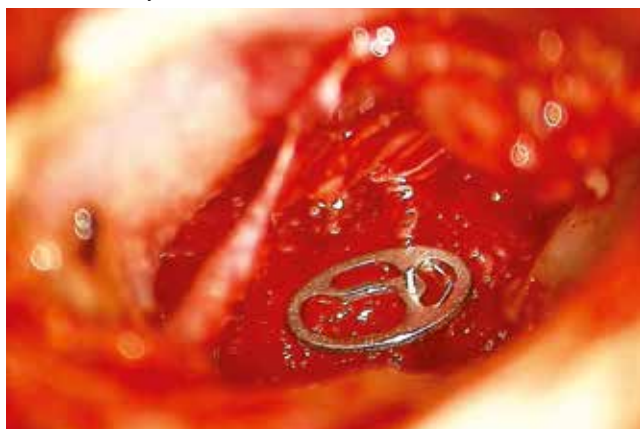
- **Рисунок 7.** Этап установки первой пластинки аутохряща на шляпку протеза
- **Figure 7.** Stage of installation of the first plate of autotrilage on the cap of the prosthesis



- **Рисунок 4.** Этап укладки четвертой пластинки аутохряща
- **Figure 4.** The stage of laying the fourth plate of autotrilage



- **Рисунок 6.** Этап установки протеза слуховых косточек
- **Figure 6.** The stage of installation of the prosthesis of the auditory ossicles



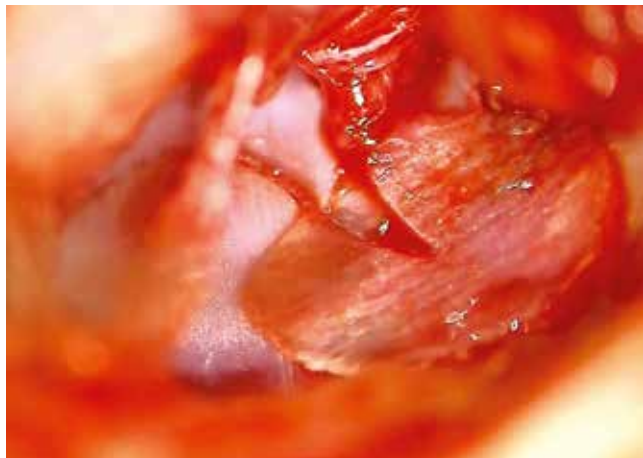
которого укладывали остатки барабанной перепонки; 2) для тимпанопластики 2-го и 3-го типа – в центре шляпки оссикюлярного протеза (рис. 5, 6) далее пластинки аутохряща укладывались по тому же принципу (рис. 7), с тем отличием, что в четвертой пластинке выполнен треугольный вырез, исходящий из центра, который составляет  $\frac{1}{8}$  ее окружности, причем ее центр находился в проекции стремечка, а именно головки стремечка – при установке частичного протеза, подножной пластинки стремечка – в случае установки полного протеза, а раструб выреза был направлен в геометрический центр формируемой неотимпанальной мембраны (рис. 8, 9), затем поверх сформированного аутохрящевого каркаса укладывали ранее приготовленный аутофасциальный лоскут (рис. 10).

Для группы Б: выполняли тимпанотомию, производили ревизию барабанной полости, в барабанной полости создавали поддерживающую подушку из нескольких фрагментов желатиновой губки «Spongostan». После удаления орозового края перфорации замещали дефект барабанной перепонки аутофасциальным лоскутом по методу медиальной укладки.

Оперативные вмешательства завершались тампонадой наружного слухового прохода желатиновой губкой, наложением 3–4 п-образных швов и асептической повязки.

● **Рисунок 8.** Этап установки четвертой пластинки аутохряща, раструб выреза в которой направлен в геометрический центр формируемой неотимпанальной мембраны

● **Figure 8.** Stage of installation of the fourth plate of autotilage, in which the opening of the notch is directed to the geometric center of the formed neotympanic membrane



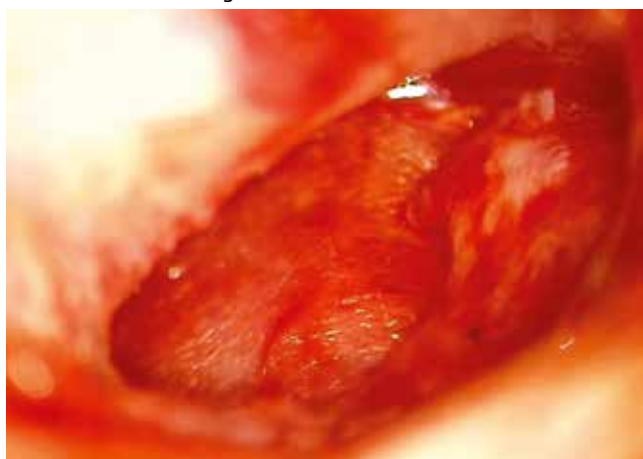
● **Рисунок 9.** Положение размещенных пластинок аутохряща при проведении тимпанопластики 2–3-го типов

● **Figure 9.** The position of the placed plates of autotilage during tympanoplasty types 2–3



● **Рисунок 10.** Этап размещения аутофасции по методу медиальной укладки

● **Figure 10.** The stage of autofascia placement according to the medial stacking method



Интраоперационно и в первые 7 дней проводилась антибиотикопрофилактика. Швы с заушной раны удалялись на 7-е сут. послеоперационного периода, в этот же момент пациентам назначалось местное лечение в виде ушных капель с содержанием глюкокортикоидов и фторхинолонов на срок от 4 до 8 нед. Удаление тампонады наружного слухового прохода и проведение первичной оценки анатомического результата проводилось на 21-й день послеоперационного периода.

Оценка анатомического результата проводилась на протяжении не менее 6 мес. послеоперационного периода и заключалась в проведении отомикроскопии и импедансометрии.

Оценка функционального результата проводилась у пациентов с достигнутым анатомическим результатом на основе сравнения результатов тональной пороговой аудиометрии в расширенном диапазоне частот.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе А, состоявшей из 343 пациентов, было выполнено: тимпанопластика 1-го типа по М. Тос – 149 пациентов, 2-го типа – 123 пациента, 3-го типа – 71 пациент. Анатомический результат был достигнут у 320 пациентов.

Среди причин неудовлетворительного результата следует отметить: реперфорации неотимпанальной мембраны были зарегистрированы только у пациентов, которым была выполнена тимпанопластика 1-го типа (8 пациентов – 2%); в 15 случаях (8%) было зарегистрировано смещение протеза, в 6 случаях – частичного, в 9 случаях – полного.

В группе В, состоявшей из 54 пациентов, анатомический результат статистически отличался в худшую сторону и был достигнут только у 47. У 7 пациентов (13%) в послеоперационном периоде была зарегистрирована реперфорация неотимпанальной мембраны.

В послеоперационном периоде импедансометрия как метод контроля анатомического результата выборочно выполнялась пациентам при подозрении на смещение протеза слуховых косточек.

Функциональные результаты в числовых показателях приведены в *таблице*. Пациенты каждой из групп дополнительно разделены на подгруппы соответственно возрасту на момент проведения аудиометрии – 18–30, 31–40, 41–50 лет. Графическая визуализация представлена на *рис. 11* и *12*. По данным тональной пороговой аудиометрии в речевом диапазоне 0,5–4 кГц при сравнении обеих групп (*табл.*, строки 1 и 8) не было выявлено статистических различий между показателями на здоровом ухе, так и между послеоперационными результатами, несмотря на тот факт, что у пациентов из группы В цепь слуховых косточек была интактной, в отличие от части пациентов из группы А, что отражено в предоперационных показателях (*рис. 11*).

В то же время при сравнении показателей тональной пороговой аудиометрии в расширенном диапазоне частот – 8, 12,5 и 16 кГц в послеоперационном периоде

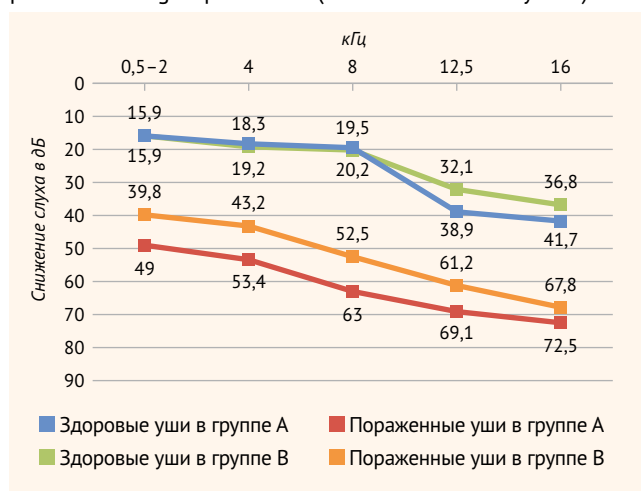
● **Таблица.** Показатели тональной пороговой аудиометрии в расширенном диапазоне частот (в дБ) у пациентов из группы исследования и группы сравнения

● **Table.** Values of tone threshold audiometry in the extended frequency range (in dB) in patients from the study group and the comparison group

| Группа                      | Сторона с ХГСО до операции |      |      |      |      | Сторона с ХГСО после операции |      |      |      |      | Здоровая сторона |      |      |      |      |
|-----------------------------|----------------------------|------|------|------|------|-------------------------------|------|------|------|------|------------------|------|------|------|------|
|                             | 0,5–2                      | 4    | 8    | 12,5 | 16   | 0,5–2                         | 4    | 8    | 12,5 | 16   | 0,5–2            | 4    | 8    | 12,5 | 16   |
| 1 <b>Группа А</b> (n = 320) | 49                         | 53,4 | 63   | 69,1 | 72,5 | 22,6                          | 23,7 | 25,3 | 44,8 | 48,7 | 15,9             | 18,3 | 19,5 | 38,9 | 41,7 |
| 2 18–30 л (n = 91)          | 43,7                       | 48,7 | 58,6 | 61,2 | 65,1 | 19,2                          | 21,8 | 23,4 | 25,8 | 28,3 | 12,7             | 17,3 | 17,6 | 18,5 | 22,7 |
| 3 31–40 л (n = 153)         | 52,1                       | 55,7 | 59,9 | 69,3 | 72,7 | 23,6                          | 23,9 | 25,2 | 51,2 | 55,7 | 17               | 18,3 | 18,1 | 46,7 | 48,3 |
| 4 41–50 л (n = 76)          | 49,2                       | 54,6 | 74,7 | 78,3 | 81,2 | 24,5                          | 25,6 | 27,6 | 54,6 | 59,1 | 17,4             | 19,5 | 24,5 | 47,5 | 51,2 |
| 5 Тимп. 1-го типа (n = 141) | 42,7                       | 46,7 | 59,3 | 64,6 | 68,2 | 21,8                          | 22   | 23,8 | 42,4 | 51,3 | 14,3             | 16,3 | 18,3 | 34,2 | 42,3 |
| 6 Тимп. 2-го типа (n = 117) | 51,2                       | 56,3 | 64,1 | 71,2 | 74,5 | 22,7                          | 24,3 | 25,9 | 45,5 | 44,1 | 16,6             | 19,2 | 19,7 | 41,3 | 39,2 |
| 7 Тимп. 3-го типа (n = 62)  | 59,4                       | 63,4 | 69,7 | 75,5 | 78,8 | 24,1                          | 26,5 | 27,3 | 48,7 | 51,6 | 18,2             | 21,2 | 21,8 | 44,9 | 45,1 |
| 8 <b>Группа В</b> (n = 47)  | 39,8                       | 43,2 | 52,5 | 61,2 | 67,8 | 21,9                          | 25,2 | 40,2 | 54,4 | 66,2 | 15,9             | 19,2 | 20,2 | 32,1 | 36,8 |
| 9 18–30 л (n = 24)          | 37,6                       | 41,2 | 49,7 | 53,6 | 61,1 | 22,4                          | 24,7 | 37,1 | 43,6 | 59,6 | 13,7             | 18,6 | 17,1 | 19,7 | 24,3 |
| 10 31–40 л (n = 19)         | 42,7                       | 44,7 | 54,3 | 68,1 | 73,8 | 21,1                          | 25,6 | 42,3 | 64,6 | 71,3 | 18,3             | 20   | 23,3 | 44,2 | 49,6 |
| 11 41–50 л (n = 4)          | 40,1                       | 48,3 | 61,1 | 74,2 | 79,3 | 22,7                          | 27,1 | 48,4 | 71,1 | 81,7 | 18,1             | 19,5 | 23,7 | 49,1 | 50,6 |

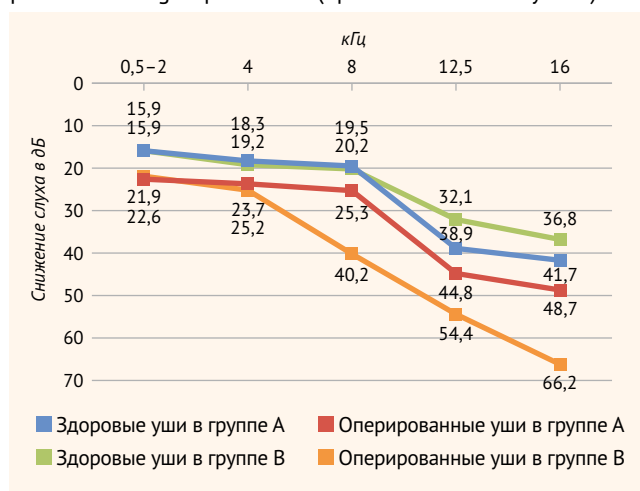
● **Рисунок 11.** Графическая визуализация показателей звукопроводения в группах А и В (пораженные и здоровые уши)

● **Figure 11.** Graphical visualization of sound conduction parameters in groups A and B (affected and healthy ears)



● **Рисунок 12.** Графическая визуализация показателей звукопроводения в группах А и В (оперированные и здоровые уши)

● **Figure 12.** Graphical visualization of sound conduction parameters in groups A and B (operated and healthy ears)



показатели между обеими группами значительно различаются. А именно звукопроводение по воздуху на указанных частотах в группе В уступает результатам в группе А, от 15 дБ на 8 кГц до 19 дБ на 16 кГц (рис. 12).

Указанные различия статистически достоверны и при сравнении результатов пациентов группы В (таблица, строка 8) и каждой из подгрупп пациентов группы А, которым были выполнены различные варианты тимпанопластики (таблица, строки 5, 6, 7).

При сравнении результатов по возрастам выявлено, что в подгруппах в возрасте от 18 до 30 лет (таблица, строки 2, 9) основные различия в звукопроводении отмечаются на частоте 16 кГц, где разница составляет более 30 дБ. В подгруппах в возрасте от 31 до 40 лет (таблица, строки 3, 10)

звукопроводение у пациентов из группы В значительно отстает от показателей пациентов группы А уже начиная с 8 кГц.

При сравнении показателей звукопроводения на частотах 8–16 кГц в группе А между прооперированными и здоровыми ушами следует отметить сокращение разрыва до 5–10 дБ во всех возрастных группах (таблица, строки 2, 3, 4) и при всех использованных методиках тимпанопластики (таблица, строки 5, 6, 7).

## ВЫВОДЫ

Анатомические результаты, полученные в обеих группах, достаточно высоки и сопоставимы с результатами современных методик тимпанопластики [1–4, 10, 14].

В то же время в функциональных результатах обнаружены значимые различия при оценке звукопроводения на высоких частотах. Оценка функционального результата только на речевых частотах пренебрегает таким немаловажным аспектом результата отоларингического вмешательства, как разборчивость речи, напрямую влияющая на качество жизни пациента после операции.

В связи с чем отоларингические решения, направленные на реконструкцию механизма звукопроводения на высоких частотах, на современном этапе развития медицины являются бесспорно актуальными и востребованными.

Дистрофические изменения в слуховом анализаторе коррелируют с возрастом пациента, приводя к нарушению звуковосприятия, соответственно, и звукопроводения на высоких частотах, приводя к нарушению разборчивости речи [18]. В связи с этим авторами были включены в группы исследования и сравнения пациенты с жесткими возрастными ограничениями. Следует отдельно отметить, что для пациентов более старших возрастных групп, у которых статистически развивается дефицит звукопроводения на высоких частотах в клинически здоровом ухе, сохранение остаточных ресурсов к звукопроводению являются не менее востребованным, чем для пациентов молодого и среднего возраста.

Предлагаемое решение, примененное в отношении пациентов группы А, позволяет осуществить хирургическое лечение пациентов с хроническим гнойным средним отитом путем надежной фиксации комбинированного аутофасциально-аутохрящевого лоскута, соответствующего трехмерной плоскости нативной барабанной перепонки.

Купольная (или полусферическая) форма нативной барабанной перепонки с основанием у костного барабанного кольца с вершиной в рукоятке молоточка или в функциональном центре шляпки протеза слуховых

косточек обеспечивает усиление, согласно физическим свойствам акустики, звуковых волн высокой частоты, имеющих острую направленность. Также купольная форма барабанной перепонки, прикрепляющаяся к молоточку или шляпке протеза, обеспечивает принцип цепного рычага.

Именно черепичный принцип укладки ультратонких аутохрящевых пластинок позволяет из нескольких фрагментов, установленных в различных плоскостях, сформировать трехмерную конфигурацию неотимпанальной мембраны, соответствующую нативной барабанной перепонке.

Также черепичный принцип формирования каркаса из ультратонких аутохрящевых пластинок позволяет исключить образование диастаза между трансплантатом и костным барабанным кольцом, предотвращает западение аутофасциального лоскута в барабанную полость, препятствует образованию ретракционных карманов в отдаленном послеоперационном периоде. В то же время комбинация аутохряща с аутофасцией обеспечивает скорейшую эпителизацию неотимпанальной мембраны.

Использование ограниченного количества желатиновой губки препятствует образованию рубцов в барабанной полости и западению лоскута в барабанную полость, обеспечивает диффузное кровоснабжение комбинированного лоскута и скорейшее очищение барабанной полости от геморрагических сгустков [19].

Все указанные преимущества, кроме достижения высокого уровня анатомического результата, позволяют добиться сокращения разрыва между звуковосприятием в оперированном и здоровом ухе до 5–10 дБ на частотах от 0,5 до 16 кГц.



Поступила / Received 13.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2023

Принята в печать / Accepted 28.08.2023

## Список литературы / References

1. Tek A, Karaman M, Uslu C, Habeşoğlu T, Kılıçarslan Y, Durmuş R et al. Audiological and graft take results of cartilage reinforcement tympanoplasty (a new technique) versus fascia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(4):1117–1126. <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1779-4>.
2. Дворяничков ВВ, Янов ЮК, Киреев ПВ, Балацкая КА, Ткачук ИВ, Коровин ПА. Применение многослойных ауто- и аллотрансплантатов при пластике дефектов барабанной перепонки. *Российская оториноларингология*. 2021;20(6):41–47. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-41-47>.
3. Dvoryanchikov VV, Yanov YuK, Kireev PV, Balatskaya KA, Tkachuk IV, Korovin PA. Use of multilayer auto- and allografts for repair of tympanic membrane defects. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(6):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-41-47>.
4. Yegin Y, Çelik M, Koç AK, Küfeciler L, Elbistanlı MS, Kayhan FT. Comparison of temporalisfascia muscle and full-thickness cartilage grafts in type 1 pediatric tympanoplasties. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(6):695–701. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.12.009>.
5. Xing C, Liu H, Li G, Li J, Li X. Type 1 tympanoplasty in patients with large perforations: Comparison of temporalis fascia, partial-thickness cartilage, and full-thickness cartilage. *J Int Med Res*. 2020;48(8):300060520945140. <https://doi.org/10.1177/0300060520945140>.
6. Хоров ОГ, Плавский ДМ. Тимпанопластика с применением хрящевых пластин при обширных дефектах барабанной перепонки. *Новости хирургии*. 2010;18(1):108–113. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17864735>.
7. Khorov OG, Plavsky DM. Tympanoplasty with the use of cartilage plates for extensive defects of the tympanic membrane. *Novosti Khirurgii*. 2010;18(1):108–113. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17864735>.
8. Хоров ОГ, Плавский ДМ, Хоров АО. Анализ отдаленных результатов тимпанопластики при обширных дефектах барабанной перепонки у пациентов с хроническим туботимпанальным средним отитом. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2018;8(2):157–166. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34883195>.
9. Khorov OG, Plavsky DM, Khorov AO. The analysis of the certain results of tympanoplasty in extensive defects of the tympanic membrane in the patients with chronic tubotympanic otitis media. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2018;8(2):157–166. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34883195>.
10. Гаров ЕВ. Хронический гнойный средний отит: терминология, диагностика и лечебная тактика. *РМЖ*. 2011;19(6):390–393. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20168619>.
11. Garov EV. Chronic suppurative otitis media: terminology, diagnosis and treatment tactics. *RMJ*. 2011;19(6):390–393. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20168619>.
12. Emami H, Erfanian R, Berijani S, Alizadeh P, Amirzargar B. Is Cartilage Thickness Important in Cartilage Tympanoplasty? A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74(4):456–462. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02781-9>.
13. Chen K, Zhao R. Comparison of cartilage and temporalis fascia grafts in type 1 tympanoplasty: A meta-analysis. *Ear Nose Throat J*. 2022;27:1455613221137122. <https://doi.org/10.1177/01455613221137122>.
14. Ferlito S, Fadda G, Lechien JR, Cammaroto G, Bartel R, Borello A et al. Type 1 Tympanoplasty Outcomes between Cartilage and Temporal Fascia Grafts: A Long-Term Retrospective Study. *J ClinMed*. 2022;26;11(23):7000. <https://doi.org/10.3390/jcm11237000>.

11. Singh SP, Nagi RS, Singh J. To Compare Short and Long-Term Graft Uptake and Hearing Outcome of Type I Cartilage Tympanoplasty Between Small, Medium and Large Perforations Using Reinforced Sliced Conchal Cartilage. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(4):550–556. <https://doi.org/10.1007/s12070-019-01727-6>.
12. Atef A, Talaat N, Fathi A, Mosleh M, Safwat S. Effect of the thickness of the cartilage disk on the hearing results after perichondrium/cartilage island flap tympanoplasty. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2007;69(4):207–211. <https://doi.org/10.1159/000101540>.
13. Kalcioğlu MT, Tuysuz O, Yalcin MZ, Karatas E. Does cartilage thickness affect hearing results in real life? Long-term results of cartilage and fascia graft in type 1 tympanoplasty. *Clin Otolaryngol.* 2019;44(5):842–846. <https://doi.org/10.1111/coa.13383>.
14. Юкачева АА, Дубинетц ИД. 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>.
15. Yukacheva AA, Dubinets ID. 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>.
16. Austin DF. Acoustic mechanisms in middle ear sound transfer. *Otolaryngol Clin North Am.* 1994;27(4):641–654. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7984366/>.
17. Комаров МВ, Аникин ИА, Дворянчиков ВВ. Классификация патологической эпидермизации (холестеатомы) среднего уха НМАО. *Медицинский совет.* 2023;17(7):102–111. <https://doi.org/10.21518/ms2023-074>.
18. Komarov MV, Anikin IA, Dvoryanchikov VV. Classification of pathological epidermization (cholesteatoma) of the middle ear NMAO. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):102–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-074>.
19. Комаров МВ, Аникин ИА, Гончаров ОИ. 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>.
20. Komarov MV, Anikin IA, Goncharov OI. 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>.
21. Wang M, Ai Y, Han Y, Fan Z, Shi P, Wang H. Extended high-frequency audiometry in healthy adults with different age groups. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;50(1):52. <https://doi.org/10.1186/s40463-021-00534-w>.
22. Хамгушкеева НН, Чернушевич ИИ, Аникин ИА, Кузовков ВЕ, Дворянчиков ВВ. Материалы для тампонады среднего уха. *Российская оториноларингология.* 2022;21(6):94–102. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-94-102>.
23. Khamgushkeeva NN, Chernushevich II, Anikin IA, Kuzovkov VE, Dvoryanchikov VV. Middle ear packing agents. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya.* 2022;21(6):94–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-94-102>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – М.В. Комаров, И.А. Аникин, В.В. Дворянчиков  
 Концепция и дизайн исследования – М.В. Комаров, И.А. Аникин  
 Написание текста – М.В. Комаров  
 Сбор и обработка материала – М.В. Комаров, И.А. Аникин, В.В. Дворянчиков  
 Обзор литературы – М.В. Комаров  
 Перевод на английский язык – М.В. Комаров  
 Анализ материала – М.В. Комаров, И.А. Аникин  
 Статистическая обработка – М.В. Комаров  
 Редактирование – И.А. Аникин, В.В. Дворянчиков  
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Дворянчиков

### 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

**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

**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

### 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

**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

**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

# Оценка реабилитационного потенциала кохлеарной имплантации в отношении когнитивной функции у пациентов пожилого и старческого возраста

Д.С. Луппов<sup>1✉</sup>, dmitryluppov.ent@gmail.com, С.В. Лиленко<sup>1,2</sup>, Р.К. Кантемирова<sup>3,4</sup>, И.И. Чернушевич<sup>1</sup>, С.Б. Сугарова<sup>1</sup>, А.С. Лиленко<sup>1</sup>, Ю.С. Корнева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

<sup>3</sup> Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации имени Г.А. Альбрехта; 195067, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, д. 50

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

## Резюме

**Введение.** В мире наблюдается неуклонное увеличение доли людей пожилого и старческого возраста в демографической структуре общества. В связи с этим все более значимое место в повседневной клинической практике занимают проблемы лечения и диагностики заболеваний и состояний, ассоциированных с возрастом. Одними из наиболее распространенных возраст-ассоциированных состояний являются: когнитивные нарушения, нарушения слуха, депрессия. Исследователями было выявлено, что слух – наиболее значимый модифицируемый фактор риска развития когнитивных нарушений по типу деменции. Кроме того, нарушение слуха, по данным ряда авторов, является фактором развития депрессии. При глубоких нарушениях слуховой функции у пациентов пожилого и старческого возраста одним из основных способов слуховой реабилитации является кохлеарная имплантация.

**Цель.** Оценить реабилитационный потенциал кохлеарной имплантации в отношении когнитивной функции у пациентов пожилого и старческого возраста.

**Материалы и методы.** В рамках проспективного исследования отобрано 35 пациентов (15 мужчин и 20 женщин), кандидатов на кохлеарную имплантацию, средний возраст которых на момент начала исследования составил  $65 \pm 9$  лет. Оценка когнитивной функции осуществлялась при помощи – тестов RBANS-H, HI-MoCA, оценка качества звука тестом HISQUI<sub>19</sub>, оценка уровня депрессии и тревожности тестом HADS. Исследования проводились до оперативного вмешательства, а также через 6 и 12 мес. после активации кохлеарного импланта.

**Результаты и обсуждение.** Был получен прирост показателей когнитивной функции, оцененных тестом RBANS и HI-MoCA, по сравнению с предоперационными показателями. Кроме того, у пациентов наблюдалось снижение показателей уровня депрессии и тревожности, оцененных тестом HADS, в послеоперационном периоде.

**Выводы.** Кохлеарная имплантация как способ реабилитации глубоких нарушений слуховой функции у пациентов пожилого и старческого возраста показала свою высокую эффективность в отношении когнитивной функции, а также привела к снижению уровня депрессии и тревожности в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** снижение слуха, деменция, сенсоневральная тугоухость, HI-MoCA, RBANS-H

**Для цитирования:** Луппов ДС, Лиленко СВ, Кантемирова РК, Чернушевич ИИ, Сугарова СБ, Лиленко АС, Корнева ЮС. Оценка реабилитационного потенциала кохлеарной имплантации в отношении когнитивной функции у пациентов пожилого и старческого возраста. *Медицинский совет.* 2023;17(19):152–157. <https://doi.org/10.21518/ms2023-292>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Evaluation of the rehabilitation potential of cochlear implantation on cognitive function in elderly people

Dmitry S. Luppov<sup>1✉</sup>, dmitryluppov.ent@gmail.com, Sergei V. Lilenko<sup>1,2</sup>, Raisa K. Kantemirova<sup>3,4</sup>, Igor I. Chernushevich<sup>1</sup>, Serafima B. Sugarova<sup>1</sup>, Andrey S. Lilenko<sup>1</sup>, Juliya S. Korneva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

<sup>3</sup> Federal Scientific and Educational Centre of Medial and Social Expertise and Rehabilitation named after G.A. Albrecht; 50, Bestuzhevskaya St., St Petersburg, 195067, Russia

<sup>4</sup> St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

**Abstract**

**Introduction.** In the world there is an increase in the proportion of elder people in the demographic group of society. The problems of treatment and diagnosis of diseases associated with age due to this are considered more significant in clinical practice. Among of the most common age-related diseases: cognitive impairment, hearing loss and depression. Researchers have found that hearing loss is the most significant modifiable risk factor for cognitive impairment. Also, hearing impairment, according to several experts, is the cause of depression. Cochlear implantation is one of the main methods of rehabilitation in case of profound impairment of auditory function in elder people.

**Aim.** Evaluate the rehabilitation potential of cochlear implantation on cognitive function in elder people.

**Materials and methods.** A prospective study, were selected 35 patients (15 men, 20 women), candidates for cochlear implantation. Average age at the start of the study was  $65 \pm 9$  years. Cognitive function was assessed using the RBANS-H, HI-MoCA, sound quality assessment using the HISQUI<sub>19</sub>, depression and anxiety level assessment using the HADS. Studies were conducted before surgery, 6 and 12 months after the activation of the cochlear implant.

**Results.** There was an increase in cognitive function, assessed by the RBANS and HI-MoCA. In addition, the patients showed a decrease in the levels of depression and anxiety, assessed by the HADS test.

**Conclusions.** Cochlear implantation, as a method of rehabilitation of deep hearing impairment in elder people, has shown high efficiency on cognitive function, and decrease of depression and anxiety in the postoperative period.

**Keywords:** hearing loss, dementia, sensorineural hearing loss, HI-MoCA, RBANS-H

**For citation:** Luppov DS, Lilenko SV, Kantemirova RK, Chernushevich II, Sugarova SB, Lilenko AS, Korneva JuS. Evaluation of the rehabilitation potential of cochlear implantation on cognitive function in elderly people. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(19):152–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-292>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Демографическая картина современного мира характеризуется неуклонным ростом численности населения людей старшей возрастной группы. Низкие показатели рождаемости, большой разрыв между числом родившихся и умерших людей, улучшение качества жизни, развитие науки и здравоохранения определяют статистические тенденции последних десятилетий. Как показывают демографические прогнозы, эта тенденция сохранится и в ближайшие десятилетия [1]. Это определяет актуальность и значимость изучения проблем лечения пациентов старшей возрастной группы.

По данным гериатрического сообщества, более половины лиц пожилого и старческого возраста имеют три и более гериатрических синдрома, которые оказывают выраженное влияние на качество жизни [2]. Одними из наиболее распространенных гериатрических синдромов являются когнитивные нарушения, нарушения слуха и депрессия [3].

В докладе комиссии Lancet «Dementia prevention, intervention, and care: 2020» авторами была представлена модель риска развития деменции, благодаря которой было выявлено 12 модифицируемых факторов риска, а именно: уровень образования, артериальная гипертензия, употребление алкоголя, ожирение, курение, депрессия, отсутствие физической активности, сахарный диабет, социальная изоляция, травмы головного мозга, загрязнение воздуха и нарушения слуха. На их долю приходится 39,7% случаев развития когнитивных нарушений в виде деменции. При этом было выявлено, что наиболее значимым модифицируемым фактором риска является нарушение слуха, на долю которого приходится 8,2% случаев развития деменции [4].

Кроме того, за последнее десятилетие в отечественной и зарубежной литературе появилось большое

количество работ, которые обнаружили взаимосвязь между нарушением слуха и развитием депрессии [5, 6]. Учитывая тот факт, что депрессия является одним из модифицируемых факторов риска деменции, а снижение слуха, по данным ряда авторов, является фактором развития депрессии, коррекция нарушений слуха потенциально может предупредить до 12,1% случаев развития когнитивных нарушений в виде деменции [4, 6].

Таким образом, уточнение нарушения слуха как наиболее значимого модифицируемого фактора риска развития деменции определило актуальность исследований, посвященных оценке влияния слуховой реабилитации в отношении когнитивной функции у лиц с нарушенным слухом. Основным способом реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста с умеренным и глубоким нарушениями слуха является использование слуховых аппаратов<sup>1</sup> [7, 8]. Но иногда слуховых аппаратов при глубоких нарушениях слуха оказывается недостаточно для адекватной слуховой реабилитации, вследствие чего пациентам с целью коррекции глубокого нарушения слуха выполняют кохлеарную имплантацию [7, 9].

Пользователи кохлеарного импланта заслужили особый интерес у исследователей. Они рассматривали пользователей кохлеарного импланта как наиболее удобный объект для проведения исследований, посвященных оценке слуховой реабилитации в отношении когнитивной функции у пациентов с нарушением слуха, а глубокое нарушение их слуховой функции, высокую эффективность кохлеарной имплантации – как способ реабилитации нарушенных функций слухового анализатора [10]. Первое исследование по оценке влияния КИ в отношении когнитивной функции было опубликовано в 2015 г., и с тех пор количество исследований продолжает неуклонно расти. Так, по состоянию на 2023 г.

<sup>1</sup> World report on hearing. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020481>.

известно не менее 16 исследований, посвященных влиянию нарушения слуха на когнитивную функцию при проведении кохлеарной имплантации [11–26]. Проведенные исследования показали противоречивые результаты – в большей части было выявлено положительное влияние кохлеарной имплантации в отношении когнитивной функции [11–26]. Однако был опубликован ряд работ, в которых не было получено статистически значимых изменений показателей когнитивной функции в послеоперационном периоде [19, 20, 21]. В ряде проведенных исследований были выявлены некоторые недостатки, а именно:

- малые выборки;
- использование тест-систем для оценки КФ, не адаптированных для лиц с нарушениями слуха;
- использованием тест-систем, чувствительных к глубоким нарушениям когнитивной функции (деменция) и нечувствительных/слабочувствительных к мягким нарушениям когнитивной функции;
- короткий промежуток наблюдения пациентов в послеоперационном периоде (6 мес.).

Кроме того, отсутствие единого дизайна исследований затрудняет получение объективных данных и их общий анализ. Все вышеперечисленное отражает актуальность проведения дальнейших исследований по оценке когнитивной функции при проведении кохлеарной имплантации с целью получения актуализированных данных, выработки единой схемы диагностики пациентов, повышения эффективности реабилитационных мероприятий в отношении когнитивных нарушений в популяции.

**Целью** данной работы стало оценить реабилитационный потенциал кохлеарной имплантации в отношении когнитивной функции у пациентов пожилого и старческого возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В стенах Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи в 2020 г. начато проспективное лонгитюдное исследование по оценке реабилитационного потенциала КИ в отношении КФ у пациентов пожилого и старческого возраста. Согласно дизайну, в исследование вошли пациенты пожилого и старческого возраста (старше 55 лет) с двусторонней постлингвальной хронической сенсоневральной тугоухостью, которым рекомендована кохлеарная имплантация. Критериями исключения из исследования являются отказ пациента от участия в исследовании, наличие сопутствующей патологии, которая может потенциально оказывать влияние на когнитивную функцию (эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма, дисциркуляторная энцефалопатия, атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга и шеи и др.). Для оценки реабилитационного потенциала КИ в отношении КФ производилась оценка показателей когнитивной функции специальными тест-системами, адаптированными для лиц с нарушениями слуха, а именно RBANS-H, HI-MoCA [27, 28]. Кроме того, производилась оценка качества звука (HISQUI<sub>19</sub>), уровня

депрессии и тревожности (HADS) [29, 30]. Исследования проводились до оперативного вмешательства, а также через 6 и 12 мес. после активации кохлеарного импланта. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.4 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

По состоянию на июнь 2023 г. исследование закончили 35 пациентов (15 мужчин, 20 женщин). Средний возраст пациентов  $65 \pm 9$  лет. Длительность нарушения слуха составила  $24 \pm 18$  лет.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом для оценки эффективности реабилитации функции слухового анализатора проводилась оценка качества звука с использованием теста HISQUI<sub>19</sub>. Был получен прирост показателей качества звука в послеоперационном периоде, таким образом, кохлеарная имплантация показала высокую эффективность реабилитации нарушенных слуховых функций, что позволяет ассоциировать изменения других оцениваемых параметров за счет улучшения слухового ощущения (*табл.*).

При оценке когнитивной функции тестом RBANS-H был получен прирост показателей когнитивной функции в послеоперационном периоде.

Схожие результаты были получены при оценке когнитивной функции тестом HI-MoCA.

Кроме того, тест-система RBANS-H позволяет не только получить общий показатель когнитивной функции, но и за счет имеющихся субтестов – оценить кратковременную, долговременную, визуально-пространственную память, внимание, речь. Был получен прирост показателей субтестов, однако показатель визуально-пространственной памяти через 6 мес. после операции оставался на том же уровне, но уже через 12 мес. от даты активации импланта показал значимое улучшение показателей.

Кроме того, при оценке уровня депрессии и тревожности тестом HADS наблюдалось снижение показателей в послеоперационном периоде по сравнению с предоперационным уровнем. Однако уровень депрессии, несмотря на его снижение через 6 мес. после активации импланта, оставался на стабильном уровне в промежутке между 6 и 12 мес. При опросе все пациенты отметили отсутствие специфической терапии в послеоперационном периоде, направленной на снижение уровня депрессии и тревожности, таким образом, все полученные изменения ассоциированы именно с улучшением слухового ощущения.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, кохлеарная имплантация как способ реабилитации при глубоких нарушениях слуховой функции у пациентов пожилого и старческого возраста показала свою высокую эффективность в отношении восстановления слухового ощущения у пациентов, что было показано путем субъективной оценки тестом HISQUI<sub>19</sub>. Кроме того, был получен прирост показателей КФ, а также

- **Таблица.** Оценка эффективности реабилитации функции слухового анализатора  
 ● **Table.** Evaluation of the effectiveness of rehabilitation of the auditory analyser function

| Функция                                             | До операции<br>(M ± SD) | Через 6 мес. после активации<br>кохлеарного импланта (M ± SD) | Через 12 мес. после активации<br>кохлеарного импланта (M ± SD) | P      |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------|
| Качество звука (тест HISQUI <sub>19</sub> )         | 29 ± 15                 | 50 ± 13                                                       | 68 ± 17                                                        | <0,001 |
| Когнитивная функция (тест RBANS-H)                  | 81 ± 13                 | 82 ± 12                                                       | 99 ± 12                                                        | <0,001 |
| Когнитивная функция (тест HI-MoCA)                  | 22 ± 3                  | 23 ± 3                                                        | 26 ± 2                                                         | <0,001 |
| Кратковременная память (субтест RBANS-H)            | 90 ± 17                 | 94 ± 19                                                       | 103 ± 18                                                       | 0,005  |
| Долговременная память (субтест RBANS-H)             | 89 ± 15                 | 93 ± 13                                                       | 102 ± 10                                                       | 0,001  |
| Визуально-пространственная память (субтест RBANS-H) | 82 ± 13                 | 82 ± 12                                                       | 95 ± 12                                                        | <0,001 |
| Речь (субтест RBANS-H)                              | 92 ± 10                 | 95 ± 7                                                        | 103 ± 7                                                        | 0,011  |
| Внимание (субтест RBANS-H)                          | 79 ± 16                 | 81 ± 13                                                       | 92 ± 15                                                        | 0,012  |
| Уровень тревоги (HADS)                              | 6 ± 4                   | 4 ± 2                                                         | 3 ± 2                                                          | 0,016  |
| Уровень депрессии (HADS)                            | 6 ± 3                   | 3 ± 2                                                         | 2 ± 1                                                          | 0,017  |

ее субдоменов (кратковременная, долговременная, визуально-пространственная память, внимание, речь) в послеоперационном периоде с использованием тестов HI-MoCA и RBANS-H. Также наблюдалось снижение уровня депрессии и тревожности, оцененных тестом HADS. Но, несмотря на полученные положительные результаты,

малый объем выборки, а также наличие неоднозначных результатов, полученных в других исследовательских группах, обуславливает продолжение исследования. MC

Поступила / Received 21.08.2023  
 Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2023  
 Принята в печать / Accepted 08.09.2023

#### Список литературы / References

- Шербакова ЕМ. Старшие поколения россиян, 2023 год. *Демоскоп Weekly*. 2022;(977–978). Режим доступа: <https://publications.hse.ru/articles/841063274?ysclid=lm7ezukso664311501>. Shcherbakova YM. Elderly generations of Russians, 2023. *Demoscope Weekly*. 2022;(977–978). (In Russ.) Available at: <https://publications.hse.ru/articles/841063274?ysclid=lm7ezukso664311501>.
- Saraf AA, Petersen AW, Simmons SF, Schnelle JF, Bell SP, Kripalani S. Medications associated with geriatric syndromes and their prevalence in older hospitalized adults discharged to skilled nursing facilities. *J Hosp Med*. 2016;11(10):694–700. <https://doi.org/10.1002/jhm.2614>.
- Ткачева ОН, Воробьева НМ, Котовская ЮВ, Остроумова ОД, Черняева МС, Силиутин МВ. Распространенность гериатрических синдромов у лиц старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3985. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3985>. Tkacheva ON, Vorobeva NM, Kotovskaya YuV, Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Silyutina MV. Prevalence of geriatric syndromes in persons over 65 years: the first results of the EVCALIPT study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3985. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3985>.
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020;396(10248):413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6).
- Cosh S, Helmer C, Delcourt C, Robins TG, Tully PJ. Depression in elderly patients with hearing loss: current perspectives. *Clin Interv Aging*. 2019;14:1471–1480. <https://doi.org/10.2147/CIA.S195824>.
- Marques T, Marques FD, Miguéis A. Age-related hearing loss, depression and auditory amplification: a randomized clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(3):1317–1321. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06805-6>.
- Кузовков ВЕ, Сугарова СБ, Лиленко АС, Луппов ДС. Влияние снижения слуха на когнитивную функцию и ее оценка. *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):80–84. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-80-84>. Kuzovkov VE, Sugarova SB, Lilenko AS, Luppov DS. The impact of hearing loss on cognitive function and its assessment. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(2):80–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-80-84>.
- Шапорова АВ, Клячко ДС, Преображенская ЮС, Кузовков ВЕ, Сугарова СБ, Шербакова ЯЛ. Особенности раннего подключения речевого процессора у пациентов после кохлеарной имплантации. *Российская оториноларингология*. 2022;21(4):92–97. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-92-97>. Shaporova AV, Klyachko DS, Preobrazhenskaya YuS, Kuzovkov VE, Sugarova SB, Shcherbakova YaL. Determination of early connection in cochlear implant patients. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(4):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-92-97>.
- Шербакова ЯЛ, Мегрелишвили СМ, Кузовков ВЕ, Карпищенко СА. Расширение показаний к кохлеарной имплантации в Российской Федерации. *Российская оториноларингология*. 2020;19(6):72–77. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-6-72-77>. Shcherbakova YaL, Megrelishvili SM, Kuzovkov VE, Karpishchenko SA. Expansion of indications for cochlear implantation in the Russian Federation. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(6):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-6-72-77>.
- Кузовков ВЕ, Сугарова СБ, Кантемирова РК, Лиленко СВ, Луппов ДС, Лиленко АС. Влияние нарушений слуха и равновесия на когнитивную функцию у лиц пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтологии*. 2022;35(1):93–101. <https://doi.org/10.34922/AE.2022.35.1.010>. Kuzovkov VE, Sugarova SB, Kantemirova RK, Lilenko SB, Luppov DS, Lilenko AS. The influence of hearing and vestibular impairments on cognitive function in elderly people. *Advances in Gerontology*. 2022;35(1):93–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.34922/AE.2022.35.1.010>.
- Ambert-Dahan E, Routier S, Marot L, Bouccara D, Sterkers O, Ferrary E. Cognitive Evaluation of Cochlear Implanted Adults Using CODEX and MoCA Screening Tests. *Otol Neurotol*. 2017;38(8):282–284. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001936>.
- Castiglione A, Benatti A, Velardita C, Favaro D, Padoan E, Severi D. Aging, Cognitive Decline and Hearing Loss: Effects of Auditory Rehabilitation and Training with Hearing Aids and Cochlear Implants on Cognitive Function and Depression among Older Adults. *Audiol Neurotol*. 2016;21(1):21–28. <https://doi.org/10.1159/000448350>.
- Claes AJ, Van de Heyning P, Gilles A, Van Rompaey V, Mertens G. Cognitive Performance of Severely Hearing-impaired Older Adults Before and After Cochlear Implantation: Preliminary Results of a Prospective, Longitudinal Cohort Study Using the RBANS-H. *Otol Neurotol*. 2018;39(9):765–773. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001936>.
- Cosetti MK, Pinkston JB, Flores JM, Friedmann DR, Jones CB, Roland JT Jr. Neurocognitive testing and cochlear implantation: insights into performance in older adults. *Clin Interv Aging*. 2016;12(11):603–613. <https://doi.org/10.2147/CIA.S100255>.
- Jayakody DMP, Friedland PL, Nel E, Martins RN, Atlas MD, Sohrabi HR. Impact of Cochlear Implantation on Cognitive Functions of Older Adults: Pilot Test

- Results. *Otol Neurotol.* 2017;38(8):289–295. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001502>.
16. Völter C, Götze L, Kamin ST, Haubitz I, Dazert S, Thomas JP. Can cochlear implantation prevent cognitive decline in the long-term follow-up? *Front Neurol.* 2022;20(13):1009087. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1009087>.
  17. Sarant J, Harris D, Busby P, Maruff P, Schembri A, Dowell R. The Effect of Cochlear Implants on Cognitive Function in Older Adults: Initial Baseline and 18-Month Follow Up Results for a Prospective International Longitudinal Study. *Front Neurosci.* 2019;23(13):789. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00789>.
  18. Sonnet MH, Montaut-Verient B, Niemier JY, Hoen M, Ribeyre L, Parietti-Winkler C. Cognitive Abilities and Quality of Life After Cochlear Implantation in the Elderly. *Otol Neurotol.* 2017;38(8):296–301. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001503>.
  19. Andries E, Bosmans J, Engelborghs S, Cras P, Vanderveken OM, Lammers MJW. Evaluation of Cognitive Functioning Before and After Cochlear Implantation in Adults Aged 55 Years and Older at Risk for Mild Cognitive Impairment. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;149(4):310–316. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2022.5046>.
  20. Calvino M, Sánchez-Cuadrado I, Gavilán J, Gutiérrez-Revilla MA, Polo R, Lassaletta L. Effect of cochlear implantation on cognitive decline and quality of life in younger and older adults with severe-to-profound hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(10):4745–4759. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07253-6>.
  21. Ohta Y, Imai T, Maekawa Y, Morigana T, Osaki Y, Sato T. The effect of cochlear implants on cognitive function in older adults: A prospective, longitudinal 2-year follow-up study. *Auris Nasus Larynx.* 2022;49(3):360–367. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2021.09.006>.
  22. Gurgel RK, Duff K, Foster NL, Urano KA, deTorres A. Evaluating the Impact of Cochlear Implantation on Cognitive Function in Older Adults. *The Laryngoscope.* 2022;132(7):1–15. <https://doi.org/10.1002/lary.29933>.
  23. Huber M, Roesch S, Pletzer B, Lukaschyk J, Lesinski-Schiedat A, Illg A. Can Cochlear Implantation in Older Adults Reverse Cognitive Decline Due to Hearing Loss? *Ear Hear.* 2021;42(6):1560–1576. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001049>.
  24. Issing C, Baumann U, Pantel J, Stöver T. Impact of Hearing Rehabilitation Using Cochlear Implants on Cognitive Function in Older Patients. *Otol Neurotol.* 2021;42(8):1136–1141. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003153>.
  25. Mertens G, Andries E, Claes AJ, Topsakal V, Van de Heyning P, Van Rompaey V. Cognitive Improvement After Cochlear Implantation in Older Adults With Severe or Profound Hearing Impairment: A Prospective, Longitudinal, Controlled, Multicenter Study. *Ear Hear.* 2021;42(3):606–614. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000962>.
  26. Vasil KJ, Ray C, Lewis J, Stefancin E, Tamati TN, Moberly AC. How Does Cochlear Implantation Lead to Improvements on a Cognitive Screening Measure? *J Speech Lang Hear Res.* 2021;64(3):1053–1061. [https://doi.org/10.1044/2020\\_JSLHR-20-00195](https://doi.org/10.1044/2020_JSLHR-20-00195).
  27. Lin VY, Chung J, Callahan BL, Smith L, Gritters N, Chen JM. Development of cognitive screening test for the severely hearing impaired: Hearing-impaired MoCA. *The Laryngoscope.* 2017;127:4–11. <https://doi.org/10.1002/lary.26590>.
  28. Claes AJ, Mertens G, Gilles A, Hofkens-Van den Brandt A, Franssen E, Van Rompaey V, Van de Heyning P. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status for Hearing Impaired Individuals (RBANS-H) before and after Cochlear Implantation: A Protocol for a Prospective, Longitudinal Cohort Study. *Front Neurosci.* 2016;10:512. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00512>.
  29. Mertens G, Kleine Punte A, De Bodt M, Van de Heyning P. Sound quality in adult cochlear implant recipients using the HISQUI19. *Acta Otolaryngol.* 2015;135(11):1138–1145. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1066934>.
  30. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Лиленко, Р.К. Кантемирова

Концепция и дизайн исследования – И.И. Чернушевич, С.Б. Сугарова, А.С. Лиленко

Написание текста – Д.С. Луппов, Ю.С. Корнева

Сбор и обработка материала – С.Б. Сугарова, А.С. Лиленко, Д.С. Луппов

Обзор литературы – С.Б. Сугарова, А.С. Лиленко, Д.С. Луппов

Перевод на английский язык – Ю.С. Корнева

Анализ материала – С.Б. Сугарова, А.С. Лиленко, Д.С. Луппов

Статистическая обработка – С.Б. Сугарова, А.С. Лиленко, Д.С. Луппов

Редактирование – С.Б. Сугарова, А.С. Лиленко

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Лиленко, Р.К. Кантемирова

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Sergei V. Lilenko, Raisa K. Kantemirova

Study concept and design – Igor I. Chernushevich, Serafima B. Sugarova, Andrey S. Lilenko

Text development – Dmitry S. Luppov, Juliya S. Korneva

Collection and processing of material – Serafima B. Sugarova, Andrey S. Lilenko, Dmitry S. Luppov

Literature review – Serafima B. Sugarova, Andrey S. Lilenko, Dmitry S. Luppov

Translation into English – Juliya S. Korneva

Material analysis – Serafima B. Sugarova, Andrey S. Lilenko, Dmitry S. Luppov

Statistical processing – Serafima B. Sugarova, Andrey S. Lilenko, Dmitry S. Luppov

Editing – Serafima B. Sugarova, Andrey S. Lilenko

Approval of the final version of the article – Sergei V. Lilenko, Raisa K. Kantemirova

#### Информация об авторах:

**Луппов Дмитрий Степанович**, аспирант, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; <https://orcid.org/0000-0003-3022-1499>; [dmitryluppov.ent@gmail.com](mailto:dmitryluppov.ent@gmail.com)

**Лиленко Сергей Васильевич**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель вестибулярной лаборатории, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; профессор кафедры оториноларингологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0001-9858-5219>; [lilenkosergey@gmail.com](mailto:lilenkosergey@gmail.com)

**Кантемирова Раиса Кантемировна**, д.м.н., заслуженный врач РФ, главный научный сотрудник, заведующая кафедрой терапии, заведующая терапевтическим отделением клиники, Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации имени Г.А. Альбрехта; 195067, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, д. 50; профессор кафедры госпитальной терапии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-1287-486X>; [terapium@yandex.ru](mailto:terapium@yandex.ru)

**Чернушевич Игорь Иванович**, д.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/0000-0003-1808-1446>; igor1st@mail.ru

**Сугарова Серафима Борисовна**, к.м.н., заведующая отделом диагностики и реабилитации нарушений слуха, научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; <https://orcid.org/0000-0003-0856-8680>; sima.sugarova@gmail.com

**Лиленко Андрей Сергеевич**, к.м.н., 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

**Корнева Юлия Сергеевна**, аспирант, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-8616-8044>; korn\_jul@mail.com

#### ***Information about the authors:***

**Dmitry S. Luppov**, Postgraduate Student, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3022-1499>; dmitryluppov.ent@gmail.com

**Sergei V. Lilenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Associate, Head of the Vestibular Laboratory, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9858-5219>; lilenkosergey@gmail.com

**Raisa K. Kantemirova**, Dr. Sci. (Med.), Honored Doctor of Russian Federation, Chief Research Associate, Head of the Department of Therapy, Head of the Therapeutic Department of the Clinic, Federal Scientific and Educational Centre of Medial and Social Expertise and Rehabilitation named after G.A. Albreht; 50, Bestuzhevskaya St., St Petersburg, 195067, Russia; Professor of the Department Hospital Therapy, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1287-486X>; terapium@yandex.ru

**Igor I. Chernushevich**, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1808-1446>; igor1st@mail.ru

**Serafima B. Sugarova**, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Diagnosis and Rehabilitation of Hearing Disorders, Research Associate, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0856-8680>; sima.sugarova@gmail.com

**Andrey S. Lilenko**, Cand. Sci. (Med.), Research Associate, 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

**Juliya S. Korneva**, Postgraduate Student, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8616-8044>; korn\_jul@mail.com

## Применение антисептического гидрогеля при миринопластике

**В.С. Исаченко**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>, [v.isachenko@niilor.ru](mailto:v.isachenko@niilor.ru)

**В.В. Дворянчиков**, <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>, [3162256@mail.ru](mailto:3162256@mail.ru)

**Д.А. Цыдыпова**, <https://orcid.org/0000-0002-7416-904X>, [dolgorma1995@gmail.com](mailto:dolgorma1995@gmail.com)

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

### Резюме

Одной из нерешенных задач в современной отомикрохирургии является эффективное восстановление перфораций барабанной перепонки – миринопластики при лечении хронического гнойного отита. Применение метода послойности, использование фасциально-хрящевых трансплантатов, формирование неотимпанальной мембраны на естественном уровне, безусловно, является залогом успеха при устранении даже тотальных перфораций барабанной перепонки. Однако отмечено, что в раннем послеоперационном периоде основное значение приобретает вопрос эффективной васкуляризации лоскутов и профилактики септических осложнений. Длительная тампонада наружного слухового прохода, применение местной и системной антибактериальной терапии снижает риск возникновения осложнений, но значительно увеличивают период госпитализации, а значит, и период нетрудоспособности. Таким образом, пациенты по несколько недель находятся на койке в ожидании удаления тампонады и оценки эффективности проведенного оперативного лечения, что идет в разрез с критериями эффективности оказания специализированной высокотехнологичной медицинской помощи. Именно поэтому в настоящее время проведено множество экспериментальных и клинических исследований, которые направлены на поиск эффективного пластического материала, способствующего правильному формированию неотимпанальной мембраны, профилактике воспаления в области хирургической раны и сокращению срока приживления меатотимпанальных лоскутов. Учитывая вышеизложенное, на основании последних данных отечественных и зарубежных оториноларингологов в данной статье мы предлагаем свое решение проблемы эффективного выполнения миринопластики. Отмечено, что существует необходимость исследовать различные материалы для быстрого и более эффективного приживления тканей барабанной перепонки. Процент неудовлетворительных морфологических и функциональных исходов, по данным отечественных и зарубежных авторов, в основном при пластике суб- и тотальных дефектов, остается высоким. Проблема хирургического лечения больных хроническим гнойным отитом имеет актуальное значение для отохирургов. Цель работы – изучить применение биодеградируемого гидрогеля при заживлении послеоперационных ран в хирургии хронических гнойных средних отитов. В статье описан клинический случай лечения пациента с хроническим гнойным средним отитом с применением биодеградируемого геля.

**Ключевые слова:** хронический гнойный средний отит, снижение слуха, биологический имплантат, хирургия ран, тимпанопластика, перфорация барабанной перепонки

**Для цитирования:** Исаченко ВС, Дворянчиков ВВ, Цыдыпова ДА. Применение антисептического гидрогеля при миринопластике. *Медицинский совет*. 2023;17(19):158–163. <https://doi.org/10.21518/ms2023-393>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The use of antiseptic hydrogel in myringoplasty

**Vadim S. Isachenko**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>, [v.isachenko@niilor.ru](mailto:v.isachenko@niilor.ru)

**Vladimir V. Dvorianchikov**, <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>, [3162256@mail.ru](mailto:3162256@mail.ru)

**Dolgorma A. Tsydyanova**, <https://orcid.org/0000-0002-7416-904X>, [dolgorma1995@gmail.com](mailto:dolgorma1995@gmail.com)

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

### Abstract

In modern otomicrosurgery, there are significant successes of surgical treatment in the volume of tympanoplasty, but despite this, the problems of surgical treatment of chronic purulent otitis media are still relevant. One of the unsolved problems is the effective restoration of perforations of the tympanic membrane- myringoplasty. The termination of infection of the tympanic cavity and the effect on the functional result of surgical treatment in chronic inflammatory diseases of the middle ear depends on the performance of this stage of tympanoplasty. The application of the layering method, the use of fascial-cartilage grafts, the formation of the neotympanic membrane at the natural level is certainly the key to success in eliminating even total perforations of the tympanic membrane. However, it was noted that in the early postoperative period, the issue of effective flap vascularization and prevention of septic complications is of primary importance. Prolonged tamponade of the external auditory canal, the use of local and systemic antibacterial therapy reduces the risk of complications, but significantly increases the period of hospitalization, and hence the period of disability. It is observed that in large otorhinolaryngological surgical centers, mostly nonresident patients are in bed for several weeks. These patients are waiting for tamponade removal and evaluation of the effectiveness of surgical treatment, which, no doubt, is perceived positively from the point of view of the treatment process, but goes against the criteria for the effectiveness of specialized high-tech medical care. Therefore, many experimental and clinical studies have been conducted at

present, which are aimed at finding an effective plastic material that contributes to the correct formation of the neotympanic membrane, prevention of inflammation in the surgical wound area and shortening the period of engraftment of meattympanic flaps. Considering the above, based on the latest data from domestic and foreign otorhinolaryngologists, in this article we offer our solution to the problem of effective performance of myringoplasty. It is noted that there is a need to study various materials for faster and more effective engraftment of the tissues of the tympanic membrane. The percentage of unsatisfactory morphological and functional outcomes, according to domestic and foreign authors, mainly in the plastic of sub- and total defects, remains high. The problem of surgical treatment of patients with chronic purulent otitis is of urgent importance for otosurgeons. The aim of the work was to study the use of biodegradable hydrogel in the healing of postoperative wounds in the surgery of chronic purulent otitis media. Description of a clinical case in a patient with chronic purulent otitis media using a biodegradable gel.

**Keywords:** chronic suppurative otitis media, hearing loss, biological implant, wound surgery, tympanoplasty, tympanic membrane perforation

**For citation:** Isachenko VS, Dvorianchikov VV, Tsydypova DA. The use of antiseptic hydrogel in myringoplasty. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(19):158–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-393>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается неуклонный рост уровня заболеваемости хроническим гнойным средним отитом у лиц разных возрастных групп. Данное заболевание приводит к снижению социальной активности человека, ухудшающей качество жизни пациента. Главным, основным и типичным признаком хронического гнойного среднего отита является устойчивый, длительное время имеющийся дефект барабанной перепонки. Миringопластика является единственным эффективным методом лечения, которая подразумевает восстановление целостности барабанной перепонки. Миringопластика также является одним из ключевых этапов тимпанопластики. Выполняя тимпанопластику, подразумевают наступление герметизации барабанной полости и восстановление функции слуха. Основным механизмом кондуктивного снижения слуха является нарушение передачи звука по цепи слуховых косточек вследствие дефекта барабанной перепонки, это наблюдается в результате снижения звукового давления на барабанную перепонку. Однако, по данным различных авторов, результат тимпанопластики варьируется в широких пределах, наблюдается рецидив перфорации. Таким образом, от успешного выполнения миringопластики зависит результат хирургического лечения, а значит, и достижение излечения хронического гнойного среднего отита, а неудачная миringопластика сводит на нет все усилия проведенной хирургии.

Впервые миringопластика была выполнена и описана Berthold в 1878 г., который предпринял первую попытку ликвидации перфорации барабанной перепонки кожными трансплантатами. Отмечено, что в последующие периоды отиатрия и отохирургия претерпели значимый путь развития, внедряя в хирургию операционные микроскопы, микроинструменты, совершенствуя методы и доступы, анестезиологическое обеспечение, импланты слуховых косточек, эндоскопическую технику. Немецкий отохирург Н. Wulstein в 1953 г. предложил термин «тимпанопластика». Известно, что с 1965 г. Американской академией офтальмологии и отоларингологии он был определен «процедурой по устранению заболеваний среднего уха с восстановлением барабанной перепонки». Сам Н. Wulstein отмечал основные цели

тимпанопластики, которые включали санацию среднего уха, формирование новой воздухоносной барабанной полости, пластическое закрытие среднего уха, реконструкцию цепи слуховых косточек. Все эти цели невозможны без гарантированного пластического устранения дефекта барабанной перепонки [1, 2].

Эффективное выполнение миringопластики заключается в том, что хирург технически должен воссоздать тонкую, но жесткую мембрану, которая находится на границе двух воздушных пространств: среднего уха и наружного слухового прохода, имеющую очень ограниченную площадь контакта с костной стенкой слухового прохода и молоточком [3–17]. При отсутствии слуховых косточек неотимпанальная мембрана может опираться на имплант слуховых косточек. Дефект барабанной перепонки возможно заместить различными ауто- и аллотрансплантатами, которых для использования в миringопластике предложено большое количество [18].

Для успешного выполнения миringопластики необходимо соблюдение двух основных факторов: интраоперационные и послеоперационные. В ходе выполнения операции с соблюдением принципа послойности и формированием неотимпанальной мембраны на естественном уровне выполняется замещение дефекта среднего слоя тканью, имеющего схожую структуру с фиброзным слоем.

Хорошая результативность тимпанопластики чаще всего обусловлена состоянием тампонады наружного слухового прохода за счет удержания трансплантата на остатках барабанной перепонки. На сегодняшний день для выполнения миringопластики используют разнообразные ауто- и аллотрансплантаты или консервированные ткани человека. По нашему мнению, наибольший положительный эффект следует ожидать от применения многослойного трансплантата, который состоит из консервированной или аллогенной ультратонкой хрящевой ткани (внутренний слой) и аутофасции височной мышцы (средний слой). Поверх многослойного трансплантата производится перемещение кожного лоскута, выкраиваемого из слухового прохода, который получает питание через одну ножку. Данный метод может быть применен как при пластике небольших перфораций, так и для закрытия субтотальных и тотальных перфораций барабанной перепонки.

В послеоперационном периоде основополагающее значение приобретает формирование условий для успешной васкуляризации кожных лоскутов или свободных кожных трансплантатов и поддержание в области неотимпанальной мембраны стерильных условий. Как отмечалось выше, это достигается пролонгированной тампонадой и применением антибактериальных препаратов.

Во многом результат пластики барабанной перепонки обусловлен состоянием тампонады наружного слухового прохода, а именно наличием асептических условий, воздухо- и водонепроницаемости. При наличии таких условий происходит формирование правильно структурированной рубцовой ткани и обеспечивается адекватное питание лоскутов, что повышает эффективность приживления неотимпанальной мембраны.

Для достижения хорошей результативности необходимо соблюдение ряда условий: 1) выбор безопасного атравматичного материала; 2) возможность удовлетворительной фиксации лоскута; 3) материал должен повышать регенеративные способности тканей.

К наиболее результативным препаратам относятся те, которые уменьшают отек, ускоряют регенерацию тканей в условиях ишемии, предотвращают скопление экссудата и препятствуют развитию инфекции в ране [19]. Противовоспалительная терапия в раннем послеоперационном периоде не только повышает процессы приживления неотимпанальной мембраны, но также предотвращает образование спаек, грубых рубцовых сращений в барабанной полости [20].

В литературе описаны различные методики и способы тампонады наружного слухового прохода при выполнении заключительного этапа тимпаноластики. При этом немаловажное значение имеет выбор материала для тампонады наружного слухового прохода, способствующего более эффективному и быстрому приживлению меатотимпанального лоскута. В ряде случаев перед установлением тампонады наружного слухового прохода используют силиконовые или латексные «протекторы», позволяющие прикрывать края раны меатотимпанального лоскута, в связи с этим возникает необходимость отсроченного извлечения протектора в послеоперационном периоде, соответственно, это может увеличить период лечения. Наблюдается потребность создания способа и безопасного материала, который будет способствовать скорейшему и эффективному приживлению меатотимпанального лоскута [1, 21, 22]. При этом стоит отметить, что от подключения к сосудистой сети ложа трансплантата зависят резидентизация и окончательное приживление трансплантата [23, 24].

Учитывая наш опыт, мы рассмотрим каждый этап выполнения тимпаноластики на одном клиническом примере.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Молодой мужчина Б. 29 лет обратился в Спб НИИ ЛОР с жалобами на периодические выделения из правого уха на протяжении 7–8 дней, которые повторяются трижды в год. Также пациента беспокоило снижение слуха правого уха. Из анамнеза известно, что описанные жалобы

пациента беспокоят с 14-летнего возраста после перенесенного отита.

Отоскопически справа определялась перфорация, занимающая задне-верхний квадрант, без признаков острого воспаления. По данным тональной пороговой аудиометрии, правосторонняя кондуктивная тугоухость II ст. На компьютерной томографии височных костей барабанная полость, антрум воздушны. Единичные ячейки сосцевидного отростка заполнены содержимым. Учитывая изменения со стороны звукопроводящей системы, было решено выполнить оперативное лечение в объеме тимпаноластики. После проведения стандартизированного предоперационного обследования пациент был госпитализирован в клинику Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи. В день поступления с применением видеоэндоскопа 0° был зафиксирован дефект барабанной перепонки, визуализируется врастание эпидермиса через дефект барабанной перепонки (рис. 1).

На следующие сутки после поступления в клинику под эндотрахеальным наркозом выполнена инфильтрация мягких тканей заушной области 2%-ным раствором ропивакаина 15,0 мл. Произведен разрез в заушной области справа. В верхнем углу разреза подготовлен и взят фасциальный лоскут. Отсепарованы мягкие ткани до кости, выделен наружный слуховой проход. Задняя стенка наружного слухового прохода пересечена. Для формирования кожных лоскутов применяются дополнительные разрезы в костном отделе наружного слухового прохода. Дополнительные разрезы в слуховом проходе обеспечивают комфортный доступ и создают предпосылку для успешного окончания операции. Учитывая это, было решено выполнить окружный разрез условного циферблата от 14 до 12 ч, подразумевая, что кожный лоскут будет иметь питающую ножку в области передней стенки наружного слухового прохода. В этих пределах до барабанного кольца отсепаровывается кожа задней стенки наружного слухового прохода. При достижении тимпанального кольца кожа барабанной перепонки остро и тупо единым лоскутом поднимается с фиброзного кольца. Первоначальный дефект барабанной перепонки всегда меньше, чем полностью выделенный дефект среднего слоя.

● **Рисунок 1.** Обзорим дефект барабанной перепонки в задне-верхнем квадранте

● **Figure 1.** It's seen the defect of the eardrum in the posterior-upper quadrant



Далее выполняется тимпанотомия. Подготовка восприимчивого ложа по технике Overlay. При ревизии барабанной полости: единичные спайки (иссечены), цепь слуховых косточек сохранена, подвижна. Симптом Хилова положительный. Слуховая труба обозрима, свободна. Завершающий этап тимпанопластики – мирингопластика многослойным трансплантатом выполняется после ревизии барабанной полости. Преобразование дефекта фиброзного слоя производится хрящем, который имеет каркасную функцию, а также не имеет значительных требований к питанию. Существует возможность использования хряща ушной раковины, аллохряща или хряща перегородки носа [24]. Хрящевые трансплантаты подготавливаются по толщине и форме, имеют подобную структуру с фиброзным слоем. Отмечено, что при постоянном или временном изменении давления между полостью среднего уха и атмосферой хрящевой трансплантат не пролабирует в тимпанальную полость. Хрящ в нашем случае был истончен, смоделирован и уложен на остатки фиброзного слоя, полностью закрыв дефект. Поверх хряща производится укладка фасциального лоскута. Фасциальный лоскут отбирается из фасции височной мышцы. После забора фасция разглаживается, очищается от мышечных волокон, высушивается и укладывается, перекрывая хрящ.

Наличие хряща предоставляет возможность уверенно, с опорой расправить фасцию и уложить ее в правильное положение. Следующим этапом выполняется формирование, фиксация, перемещение и укладка кожных лоскутов поверх перепонки предварительно отсепарованной кожей верхней и задней стенок наружного слухового прохода.

В результате сформирована конструкция, которая при хороших условиях обретет вид целостной неотимпанальной мембраны. Учитывая, что кожные лоскуты имеют значительную по величине питающую ножку, возможность развития их некроза была меньше, чем при пластике свободными кожными трансплантатами. Однако необходимо отметить, что пересаженная или перемещенная ткань проходит несколько стадий приживления: фаза плазматической циркуляции, фаза реваскуляризации и фаза организации. На первой фазе через 15–20 мин кожный лоскут получает питание диффузией тканевой жидкости до 3 сут., эта форма питания является основной. Во второй фазе, между 3-й и 7-й сут., формируются связи между системой сосудов трансплантата и ложа, капилляры врастают в трансплантат, наблюдается циркуляция крови. На третьей стадии, между 8-й и 11-й сут., после операции происходит дифференцировка системы кровеносных сосудов в трансплантате и окончательное ее формирование. Важное значение в процессе приживления лоскута имеют благоприятные условия питания в первые часы после трансплантации, в процессе приживления отторгается роговой слой вплоть до базальноклеточного. На 7-е сут. наблюдаются признаки восстановления процессов обмена – митозы в области фолликулов кожи. В области базальноклеточного слоя этот процесс обнаруживается только на 12-е сут. Трансплантат в результате плазматической циркуляции получает питание, при котором возможны явления обмена веществ. От подключения к сосудистой сети ложа

трансплантата зависят реэпидермизация и окончательное приживление трансплантата [24].

Несмотря на свойства адсорбции тканевой послеоперационной жидкости, длительная протекторная тампонада наружного слухового прохода до 21-го дня является возможным риском для «присыхания» трансплантата к тампону, что требует применения дополнительных препаратов в виде ушных капель и систематического наблюдения у врача-оториноларинголога. Поэтому возникает необходимость применения безопасного и эффективного метода мирингопластики, которая позволит значительно ускорить процесс заживления тканей барабанной перепонки. Нами изучен и предложен для применения окончательного этапа тимпанопластики биodeградируемый гидрогель. При этом нами применяется протекторная тампонада на 7 сут. Смысл ее заключается в том, что на меатотимпанальный лоскут и стенки костной части наружного слухового прохода укладывается стерильная полоска длиной 15 мм и шириной 4–5 мм из медицинского силиконового протектора. Поверх наносится гидрогель, полностью экранирующий раневую поверхность. Поверх медицинского силиконового протектора с применением губчатого материала фиксируют передний угол. Сам слуховой проход рыхло тампонируется губчатым материалом, пропитанным гидрогелем (рис. 2).

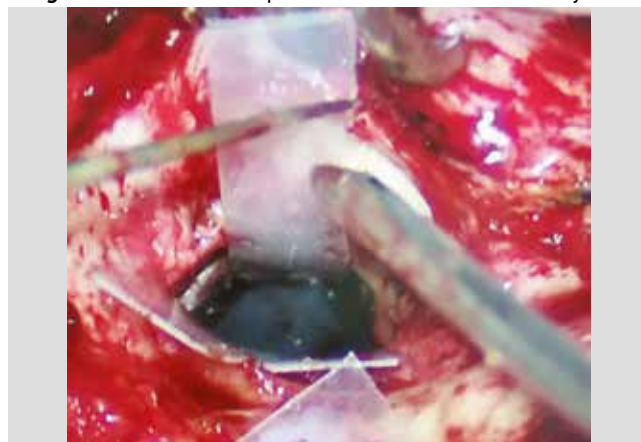
Необходимо отметить, что при данном способе наружный слуховой проход остается закрытым после операции в течение семи дней, из-за чего невозможно проконтролировать ход заживления, а при удалении тампонады из наружного слухового прохода возможно смещение трансплантата. До недавнего времени мы полностью разделяли эту точку зрения и придерживались тактики пролонгированной тампонады.

Биodeградируемый гидрогель является средством для заживления ран мультнаправленного действия, выпускается как изделие медицинского назначения в готовой герметичной стерильной упаковке. Данный препарат образует на поверхности раны эластичную воздухо- и водонепроницаемую пленку, легко удаляемую водой или физиологическим раствором.

Основополагающий механизм лечебного действия гидрогелей заключается в создании на ране влажной

● **Рисунок 2.** Протекторная тампонада наружного слухового прохода

● **Figure 2.** Protective tamponade of the external auditory canal



среды, способствующей заживлению раны. В первой стадии раневого процесса влажная среда обеспечивает стимуляцию аутолиза и очищения раны; во второй стадии создает условия для роста и созревания грануляций, в третьей стадии обеспечивает формирование мягкого и эластичного рубца.

Гидрогель обеспечивает противовоспалительный, детоксирующий, ранозаживляющий, гемостатический, дезодорирующие свойства. Обладает высокой бактерицидной активностью в отношении основных возбудителей раневой инфекции *in vitro* (активен в отношении возбудителей инфекционных осложнений (стафилококков, стрептококков, грамположительных и грамотрицательных бактерий, спорообразующих и неспорообразующих анаэробов, грибов рода *Candida*)).

Опираясь на наш опыт, можно сказать, что применение гидрогеля при окончательном этапе тимпаноластики способствует приживлению трансплантата. Отмечено, что гидрогель без избыточных усилий фиксирует лоскут, удерживает его в заданном положении за счет клейкой структуры, предупреждая его смещение, западение. Гидрогель удовлетворительно абсорбирует раневое отделяемое в менее чем двухнедельный срок. Нами обнаружено, что лоскут находится в состоянии минимального стресса, не пересыхает, не обветривается, не травмируется, что позволяет сократить срок тампонады после миринголастики до 5–7 дней, а значит, и длительность лечения.

На 7-е сут. после оперативного лечения тампоны из наружного слухового прохода удаляются, а пациенту даются рекомендации местного применения ушных капель.

В качестве местного антибактериального и противовоспалительного средства применяется глюкокортикостероид (дексаметазон) + антибиотик. Ушные капли наносят на тампоны по 2 капли 2 раза в день. Второй препарат, протеинат серебра, обладает антисептическим действием местного применения, также наносится на тампоны.

После удаления тампонов на 7-е сут. применение препаратов рекомендуется продлить до 10 сут. В течение одного месяца после операции пациенту рекомендовано в качестве профилактических мероприятий не допускать попадания воды в ухо.

Пациент был выписан из клиники на 8-е сут. после оперативного лечения, наблюдалось полное приживление аутоотрансплантата, послеоперационные реактивные процессы стихали (рис. 3).

На 14-е сут. при отомикроскопии наблюдалось полное приживление аутоотрансплантата, послеоперационные реактивные процессы стихли, меатотимпанальный лоскут незначительно отечен (рис. 4).

На 21-е сут. при отомикроскопии также наблюдалось полное приживление аутоотрансплантата, меатотимпанальный лоскут состоятелен, не отечен (рис. 5).

В отдаленные сроки, на 3-й мес., при отоскопии определялась целая, подвижная неотимпанальная мембрана. Слуховой паспорт: шепотная речь – 6 м, разговорная речь – более 6 м. По данным тональной пороговой аудиометрии, на 3-й мес. отмечается объективное улучшение слуховой функции у пациента.

● **Рисунок 3.** Восьмые сутки после удаления тампонады  
● **Figure 3.** The eighth day after removal of the tamponade



● **Рисунок 4.** Четырнадцатые сутки после удаления тампонады  
● **Figure 4.** The fourteenth day after removal of the tamponade



● **Рисунок 5.** Двадцать первые сутки после удаления тампонады  
● **Figure 5.** Twenty-first day after tamponade removal



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная описанная схема интраоперационного и послеоперационного ведения пациента применима при выполнении любой миринголастики с дефектами барабанной перепонки любых размеров с высокой долей вероятности излечения: по нашим наблюдениям, в 98% случаев. MC

Поступила / Received 16.08.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 09.10.2023  
Принята в печать / Accepted 09.10.2023

## Список литературы / References

1. Вульштейн Х. *Слухоулучшающие операции*. М.: Медицина; 1972. 424 с.
2. Lierle DM. Standard classification for surgery of cronic ear diseases. *Arch Otolaryngol*. 1965;81(2):204–205. <https://doi.org/10.1001/archotol.1965.00750050211018>.
3. Аникин ИА, Еремин СА, Шинкарева АЕ, Ситников СИ. Особенности анатомии наружного слухового прохода. *Российская оториноларингология*. 2021;110(1):72–77. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-72-77>. Anikin IA, Eremin SA, Shinkareva AE, Sitnikov SI. Features of external auditory canal anatomy. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;110(1):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-72-77>.
4. Кротов СЮ, Игнатьев ЮТ, Кротов ЮА. Ультрафонофорез барабанной полости при сохранении целостности тимпанальной мембраны. *Российская оториноларингология*. 2021;110(1):51–55. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-51-55>. Krotov SYu, Ignatiev YuT, Krotov YuA. Tympanic cavity ultraphonophoresis in cases of preserving integrity of tympanic membrane. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;110(1):51–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-51-55>.
5. Karmody CS, Northrop CC, Levine SR. The incudostapedial articulation: new concepts. *Otol Neurotol*. 2009;30(7):990–997. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181b0ff7f>.
6. Kitazawa T, Takechi M, Hirasawa T, Adachi N, Narboux-Nême N, Kume H. Developmental genetic bases behind the independent origin of the tympanic membrane in mammals and diapsids. *Nat Commun*. 2015;6:6853. <https://doi.org/10.1038/ncomms7853>.
7. Косяков СЯ. *Избранные вопросы практической отохирургии*. М.: МЦФЭР; 2012. 224 с.
8. Lou ZC, Lou ZH, Zhang QP. Traumatic tympanic membrane perforations: a study of etiology and factors affecting outcome. *Am J Otolaryngol*. 2012;33(5):549–555. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2012.01.010>.
9. Lou ZC, Tang YM, Yang J. A prospective study evaluating spontaneous healing of aetiology, size and type-different groups of traumatic tympanic membrane perforation. *Clin Otolaryngol*. 2011;36(5):450–460. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2011.02387.x>.
10. Luers JC, Hüttenbrink KB. Surgical anatomy and pathology of the middle ear. *J Anat*. 2016;228(2):338–353. <https://doi.org/10.1111/joa.12389>.
11. Marchioni D, Molteni G, Presutti L. Endoscopic anatomy of the middle ear. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;63(2):101–113. <https://doi.org/10.1007/s12070-011-0159-0>.
12. Michaels L, Soucek S. Development of the stratified squamous epithelium of the human tympanic membrane and external canal: the origin of auditory epithelial migration. *Am J Anat*. 1989;184(4):334–344. <https://doi.org/10.1002/aja.1001840408>.
13. Mirza S, Richardson H. Otic barotrauma from air travel. *J Laryngol Otol*. 2005;119(5):366–370. <https://doi.org/10.1258/0022215053945723>.
14. Orji FT, Agu CC. Determinants of spontaneous healing in traumatic perforations of the tympanic membrane. *Clin Otolaryngol*. 2008;33(5):420–426. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2008.01764.x>.
15. Smith N, Greinwald Jr. To tube or not to tube: indications for myringotomy with tube placement. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;19(5):363–366. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3183283499fa8>.
16. Wielinga EW, Peters TA, Tonnaer EL, Kuijpers W, Curfs JH. Middle ear effusions and structure of the tympanic membrane. *Laryngoscope*. 2001;111(1):90–95. <https://doi.org/10.1097/00005537-200101000-00016>.
17. Исаченко ВС, Дворянчиков ВВ, Ильясов ДМ, Огнетов СЮ, Сотникова КИ. К вопросу эффективного приживления тканей при пластике барабанной перепонки. *Медицинский совет*. 2022;16(20):22–29. Isachenko VS, Dvoryanchikov VV, Ilyasov DM, Ognotov SYu, Sotnikova KI. On the issue of effective engraftment of tissues in the plastic of the tympanic membrane. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(20):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-22-29>.
18. Дискаленко ВВ, Курмашова ЛМ. Повышение эффективности мирингопластики при обширных дефектах. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(4):54–56. Diskalenko VV, Kurmashova LM. Improving the effectiveness of myringoplasty with extensive defects. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2008;(4):54–56. (In Russ.)
19. Дубинец ИД. Современные тенденции и возможности при хирургическом лечении хронического среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2006;(1):83–85. Dubinets ID. Modern trends and opportunities in the surgical treatment of chronic otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2006;(1):83–85. (In Russ.)
20. Дворянчиков ВВ, Кочергин ГА, Сыроежин ФА. Современные возможности фиксации многослойных трансплантатов при мирингопластике. *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(4):51–53. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/4/030042-46682012415>. Dvoryanchikov VV, Kochergin GA, Syroezhin FA. The currently available possibilities for fixation of many-layer transplants in myringoplasty. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;77(4):51–53. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/4/030042-46682012415>.
21. Карпов ВП. «Аллоплант» – новый материал для реконструкции барабанной перепонки у больных хроническим перфоративным средним отитом. *Российская оториноларингология*. 2008;(5):78–83. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/alloplant-novyy-material-dlya-rekonstruktsii-barabanno-pereponki-u-bolnyh-hronicheskim-perforativnym-srednim-otitom>. Karpov VP. "Alloplant" – a new material for reconstruction of the tympanic membrane in patients with chronic perforated otitis media. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2008;(5):78–83. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/alloplant-novyy-material-dlya-rekonstruktsii-barabanno-pereponki-u-bolnyh-hronicheskim-perforativnym-srednim-otitom>.
22. Хакимов АМ, Исроилов РИ, Ботиров АЖ. Мирингопластика с применением ксенотрансплантата из перикарда овцы. *Российская оториноларингология*. 2011;(6):169–173. Khakimov AM, Isroilov RI, Botirov AJ. Myringoplasty using xenograft from sheep pericardium. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2011;(6):169–173. (In Russ.)
23. Дворянчиков ВВ, Янов ЮК, Киреев ПВ, Балацкая КА, Ткачук ИВ, Коровин ПА. Применение многослойных ауто- и аллотрансплантатов при пластике дефектов барабанной перепонки. *Российская оториноларингология*. 2021;115(6):41–47. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-41-47>. Dvoryanchikov VV, Yanov YuK, Kireev PV, Balatskaya KA, Tkachuk IV, Korovin PA. Use of multilayer auto- and allografts for repair of tympanic membrane defects. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;115(6):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-41-47>.
24. Богомильский МР, Чистякова ВР. *Детская оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2001. 576 с.

## Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

## Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

## 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](mailto:visachenko@niilor.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](mailto:3162256@mail.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](mailto:dolgorma1995@gmail.com)

## 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](mailto:visachenko@niilor.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](mailto:3162256@mail.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](mailto:dolgorma1995@gmail.com)

# Особенности ведения пациентов с хроническим тонзиллитом при коморбидных состояниях

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

О.В. Фатенков, <https://orcid.org/0000-0002-4928-5989>, [o.v.fatenkov@samsmu.ru](mailto:o.v.fatenkov@samsmu.ru)

С.Ю. Соколова, <https://orcid.org/0009-0000-4168-9535>, [sokolova.s.med@gmail.com](mailto:sokolova.s.med@gmail.com)

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

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

## Резюме

**Введение.** Проблема хронического тонзиллита (ХТ) остается крайне актуальной в амбулаторной практике не только врачей-оториноларингологов, но и специалистов широкого профиля – терапевтов, врачей общей практики.

**Цель.** Изучить эффективность препарата Тонзилгон® Н на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения у пациентов с ХТ при наличии коморбидной патологии и без нее.

**Материалы и методы.** Проведено лечение 62 пациентов (от 30 до 56 лет, средний возраст  $43,8 \pm 13,2$  года) с компенсированной формой ХТ. Пациенты были распределены на две группы: 1-я (n = 30) – пациенты с компенсированной формой ХТ, 2-я (n = 32) – пациенты с компенсированной формой ХТ, имеющие коморбидный фон: у 40,6% обследованных выявлен сахарный диабет, у 43,7% – аутоиммунный тиреоидит, у 15,7% – псориаз.

**Результаты и обсуждение.** Оценка результатов лечения по 10-балльной визуально-аналоговой шкале показала достоверно значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение самочувствия пациентов в обеих группах при назначении препарата Тонзилгон® Н. При осмотре к 7-му дню лечения наблюдалось снижение в 1,8 раза выраженности местного признака ХТ – гиперемии и валикообразного утолщения краев небных дужек у пациентов обеих групп, динамика изменений при этом характеризовалась равномерностью, составив на 14-й день в 1-й группе  $0,09 \pm 0,02$  балла и  $0,1 \pm 0,02$  балла – во 2-й группе ( $p < 0,05$ ). У пациентов с ХТ без коморбидной патологии обострения в течение 3 мес. были отмечены только в 6,6% случаев, протекали в легкой форме, что позволило отказаться от применения системных антибактериальных препаратов, во 2-й группе с коморбидной патологией они встречались чаще – в 12,5% случаев.

**Заключение.** Высокая оценка результатов лечения подтверждает безопасность применения препарата в качестве эффективного средства купирования выраженности симптомов ХТ.

**Ключевые слова:** небные миндалины, коморбидная патология, врач первичного звена, амбулаторно-поликлинический этап, Тонзилгон® Н

**Для цитирования:** Владимирова ТЮ, Фатенков ОВ, Соколова СЮ, Мартынова АБ. Особенности ведения пациентов с хроническим тонзиллитом при коморбидных состояниях. *Медицинский совет*. 2023;17(19):165–171. <https://doi.org/10.21518/ms2023-343>.

**Конфликт интересов:** статья подготовлена при поддержке компании «Бионорика СЕ», это никак не повлияло на мнение авторов.

## Management peculiarities of patients with chronic tonsillitis in comorbid conditions

Tatyana Yu. Vladimirova<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1221-5589>, [t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru](mailto:t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru)

Oleg V. Fatenkov, <https://orcid.org/0000-0002-4928-5989>, [o.v.fatenkov@samsmu.ru](mailto:o.v.fatenkov@samsmu.ru)

Svetlana Yu. Sokolova, <https://orcid.org/0009-0000-4168-9535>, [sokolova.s.med@gmail.com](mailto:sokolova.s.med@gmail.com)

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

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

## Abstract

**Introduction.** Chronic tonsillitis (CT) remains an urgent challenge in outpatient practice of not only otorhinolaryngologists, but also multi-discipline specialists – primary care physicians and general practitioners.

**Aim.** To study the effectiveness of Tonsilgon® N at the outpatient care stage in CT patients with and without comorbidities.

**Materials and methods.** 62 patients (30 to 56 years of age, average age  $43.8 \pm 13.2$  years) with compensated CT were treated. The patients were divided into two groups: Group 1 (n = 30) included patients with compensated CT, Group 2 (n = 32) – patients with compensated CT and comorbidities: diabetes mellitus was detected in 40.6%, autoimmune thyroiditis in 43.7%, psoriasis in 15.7% of examined patients.

**Results and discussion.** Evaluation of treatment outcomes using a 10-point visual analogue scale showed a significant ( $p < 0.05$ ) health improvement in patients of both groups who received Tonsilgon® N. The examination showed a 1.8-fold decrease in the severity of the local symptom of CT – hyperemia and a roll-like thickening of the edges of the pillars of the fauces in patients of both groups by the 7th day of treatment. The trends of changes were characterized by uniformity, amounting to  $0.09 \pm 0.02$  scores in Group 1 and  $0.1 \pm 0.02$  scores in Group 2 ( $p < 0.05$ ) by the 14<sup>th</sup> day of treatment. In CT patients

without comorbidities, exacerbations that developed within 3 months were only observed in 6.6% of patients, and occurred in a mild form, which made it possible to abandon the use of antibacterials for systemic use; in Group 2 with comorbidities, they were more common and developed in 12.5% of patients.

**Conclusion.** The high rate of successful treatment outcomes confirms the safety of the drug as an effective agent to relieve the severity of CT symptoms.

**Keywords:** tonsils, chronic tonsillitis, comorbid pathology, primary care physician, Tonsilgon® N

**For citation:** Vladimirova TYu, Fatenkov OV, Sokolova SYu, Martynova AB. Management peculiarities of patients with chronic tonsillitis in comorbid conditions. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(19):165–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-343>.

**Conflict of interest:** The article was prepared with the support of Bionorica SE; this did not in any way influence the opinion of the authors.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема хронического тонзиллита (ХТ) остается крайне актуальной в амбулаторной практике не только врачей-оториноларингологов, традиционно занимающихся диагностикой и лечением данного заболевания, а также специалистов широкого профиля – терапевтов, врачей общей практики. Это обусловлено высокой распространенностью ХТ, которая составляет от 5 до 37% у взрослых и от 15 до 63% – у детей [1, 2].

Являясь инфекционно-аллергическим заболеванием всего организма с местными проявлениями в виде стойкой воспалительной реакции небных миндалин, ХТ оказывает негативное влияние на функционирование всех органов и систем, а рецидивы заболевания нередко приводят к отягощению и декомпенсации имеющейся соматической патологии. Наиболее часто при ХТ развивается патология почек, сердечно-сосудистой системы, щитовидной железы, частота ревматических осложнений составляет 3% [3, 4]. Известно, что у пациентов с сахарным диабетом ХТ способствует прогрессированию нарушений углеводного обмена за счет изменения функции поджелудочной железы и гиперсекреции протеолитического фермента [5, 6]. В то же время вследствие воздействия патологических импульсов на гипоталамо-гипофизарную систему возможно развитие гипертиреоза и ряда кожных заболеваний, вегетососудистой и нейро-эндокринной дисфункции [7–10].

Концепция современного лечения и профилактики ХТ на амбулаторном этапе представляет комплексную междисциплинарную проблему с необходимостью проведения мониторинга динамики заболевания и сопряженной коморбидной патологии. Согласно действующим клиническим рекомендациям [11], в лечении ХТ используются как системные, так и топические средства, обладающие комплексным механизмом действия. В качестве одного из предпочтительных рекомендовано применение растительного лекарственного препарата Тонзилгон® Н. В состав препарата входят корень алтея, цветы ромашки, травы хвоща, тысячелистника и одуванчика лекарственного, листья грецкого ореха и кора дуба, что определяет природный антисептический, противовоспалительный, иммуномодулирующий и местный обволакивающий эффекты препарата, подтвержденные множеством исследований [12, 13]. Препарат выпускается в форме капель

для приема внутрь и таблеток, покрытых оболочкой, что делает его применение удобным для пациентов разных возрастных групп. В ряде публикаций обозначено улучшение общего самочувствия при ХТ [14, 15], снижение количества обострений ХТ [16] и даже регресс назофарингеальных симптомов [17] на фоне применения препарата Тонзилгон® Н.

**Цель** – изучить эффективность препарата Тонзилгон® Н на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения у пациентов с ХТ при наличии коморбидной патологии и без нее.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 198 пациентов, обратившихся на прием к врачу-терапевту в Самарскую областную клиническую больницу №2 в период с июня 2022 по январь 2023 г. с жалобами на боль в горле в покое и при глотании, ощущение инородного тела, першение и дискомфорт в горле, и частые эпизоды тонзиллофарингитов и ОРВИ в анамнезе. На основании данных анамнеза и результата оториноларингологического осмотра у 62 пациентов (31,3%), 30 мужчин и 32 женщин, был подтвержден диагноз «ХТ, компенсированная форма» [18]. Средний возраст пациентов составил  $43,8 \pm 13,2$  года, продолжительность заболевания варьировала от 3 до 8 лет и в среднем составила  $5,3 \pm 2,7$  года. У всех обследуемых было получено информированное согласие на проведение диагностики, и всем предложено лечение на базе дневного стационара под наблюдением врача-терапевта. В исследование не вошли пациенты с декомпенсированной формой ХТ, аллергической реакцией на компоненты, входящие в состав препарата Тонзилгон® Н.

С учетом коморбидной патологии пациенты были распределены на две группы: в 1-ю ( $n = 30$ ) вошли пациенты с компенсированной формой ХТ, во 2-ю ( $n = 32$ ) – с компенсированной формой ХТ, имеющие коморбидный фон: у 40,6% обследованных выявлен сахарный диабет, у 43,7% – аутоиммунный тиреоидит, у 15,7% – псориаз. Средний возраст пациентов 1-й группы составил  $42,9 \pm 14,9$  года, 2-й –  $39,9 \pm 9,7$  года. Схема лечения включала назначение препарата Тонзилгон® Н для приема внутрь по 2 таблетки 5 раз в день до исчезновения жалоб на боль в горле, и далее по 2 таблетки 3 раза в день до 14 дней.

Результаты лечения оценивались в динамике врачом-оториноларингологом и терапевтом в день обращения

(1-й визит), на 7-й и 14-й день лечения (2-й и 3-й визиты), а также через 3 мес. после окончания терапии (4-й визит). Оценка носила комплексный характер, учитывались жалобы, данные объективного осмотра (местные признаки ХТ), а также количество рецидивов обострения ХТ за 3-месячный период наблюдения. Использовалась четырехбалльная визуально-аналоговая шкала (ВАШ) и разработанная программа для ЭВМ «Программа для диагностики гнойно-воспалительных заболеваний глотки» [19].

По данным ВАШ 0 баллам соответствовало отсутствие субъективных симптомов и местных признаков ХТ; за 1 балл принимали легкие, периодически возникающие, но легко переносимые симптомы и слабо выраженные воспалительные проявления (незначительная гиперемия и инфильтрация краев небных дужек, отсутствие патологического содержимого в лакунах небных миндалин, размер регионарных лимфатических узлов до 0,5 см); за 2 балла – умеренно выраженные субъективные жалобы и воспалительные проявления (умеренная гиперемия и инфильтрация краев небных дужек, единичные казеозные пробки в лакунах небных миндалин, размер регионарных лимфатических узлов 0,5–1 см); оценке в 3 балла соответствовали выраженные симптомы с существенным нарушением дневной активности пациента и значительная выраженность воспалительных проявлений (выраженная гиперемия и инфильтрация краев небных дужек, наличие казеозных пробок и жидкого гноя в лакунах небных миндалин, увеличение регионарных лимфатических узлов более 1 см с болезненностью при пальпации).

Проводилась дополнительная оценка результата лечения с учетом качества жизни у пациентов с ХТ по 10-балльной шкале ВАШ со стороны пациента, где 0 соответствовало очень хорошему самочувствию, а 10 – очень плохому.

Подготовка к работе первичных данных и расчеты проводились в среде пакета статистических программ Statistica 6.0 for Windows. Верификация нормальности распределения данных в группах проводилась по количественным параметрам с использованием критерия Шапиро – Уилка. Статистический анализ включал расчет t-критерия Стьюдента. Парное межгрупповое сравнение показателей производилось по U-критерию Манна – Уитни. Рассчитывали относительный уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05. Для описания исходного состояния использованы методы описательной статистики: для количественных параметров – n, среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD); для качественных параметров – частота и доля в %.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка результатов лечения по 10-балльной ВАШ показала достоверно значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение самочувствия пациентов в обеих группах при назначении препарата Тонзилгон® Н (рис. 1). Уже ко 2-му визиту (7-й день) более выраженное улучшение отмечено у пациентов с ХТ без наличия сопутствующей

соматической патологии, к окончанию курса лечения (14-й день) оценка по ВАШ в обеих группах стала практически равноценной, соответствуя хорошему самочувствию, что позволило оценить результаты лечения как очень хорошие.

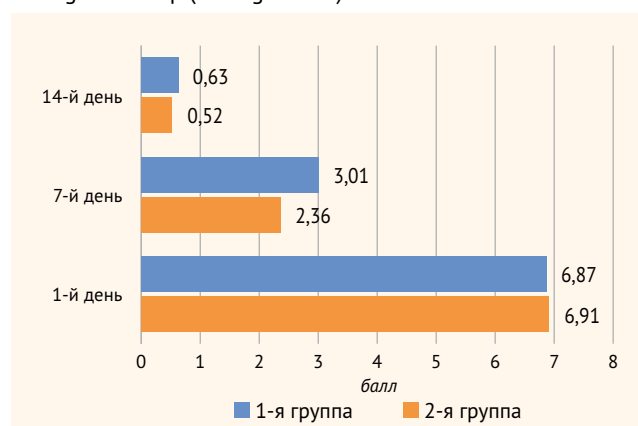
Оценка жалоб пациентов в группах при 1-м визите показала их наиболее частую встречаемость во 2-й группе (рис. 2). Самыми распространенными были жалобы на боль в горле как в спокойном состоянии (92–95% случаев), так и при глотании (87–94% случаев), ощущение инородного тела в области горла (78–92% случаев) и периодический сухой кашель (69–85% случаев). При проведении эндоскопического осмотра в обеих группах со стороны небных миндалин наблюдались выраженные симптомы воспалительного процесса (рис. 3). Изменение структуры небных миндалин регистрировалось в 100% случаев, в то время как гиперемия и валикообразное утолщение краев небных дужек выявлено в 86 и 89% случаев у пациентов 1-й и 2-й группы соответственно, наличие патологического содержимого в лакунах небных миндалин в виде казеозно-гнойных пробок или жидкого гноя отмечено в 75 и 85% случаев.

На фоне применения препарата Тонзилгон® Н уже ко 2-му визиту (7-й день) наблюдалось снижение частоты основных жалоб. Так, боль в горле при глотании у пациентов в 1-й группе выявлена в 66,7% случаев, жалоба на ощущение инородного тела в области горла – в 40% наиболее значимые изменения отмечены пациентами во 2-й группе, обозначенные жалобы отмечали 71,8 и 54,4% пациентов. К 3-му визиту (14-й день) у пациентов с компенсированной формой ХТ без коморбидной патологии субъективные симптомы полностью купировались, а у пациентов 2-й группы лишь у 6,25% сохранялись периодически возникающие болевые ощущения при глотании.

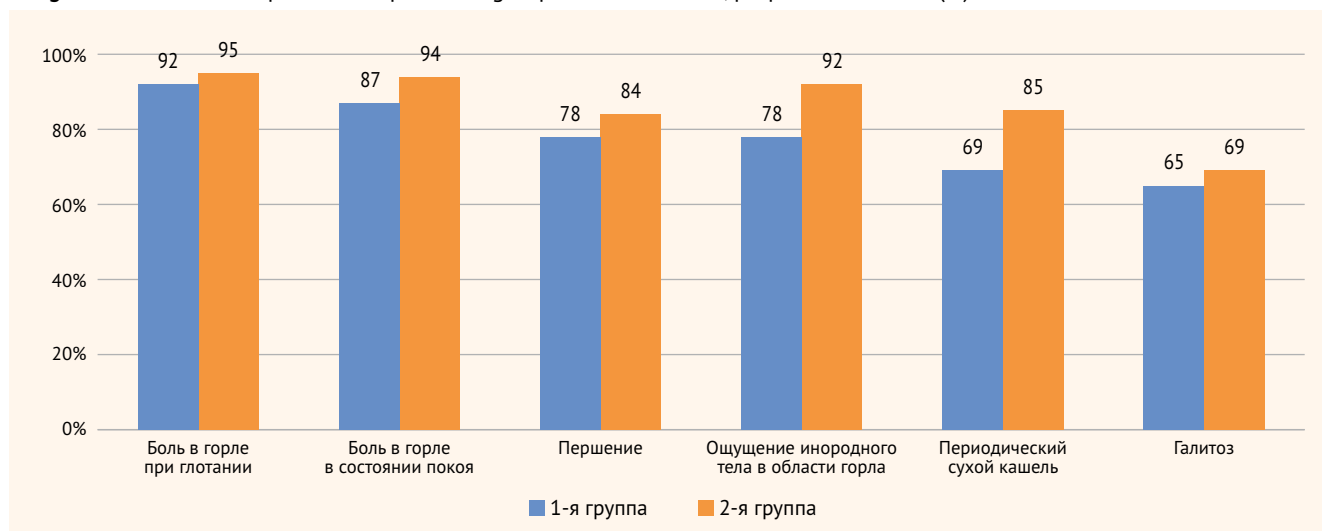
При объективном осмотре на 2-м визите (7-й день) у 87,5% пациентов 1-й группы наблюдалось статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение гиперемии и валикообразного утолщения краев небных дужек. При объективном осмотре к 14-му дню терапии было

● **Рисунок 1.** Оценка по ВАШ результатов лечения пациентами при динамическом наблюдении (средний балл)

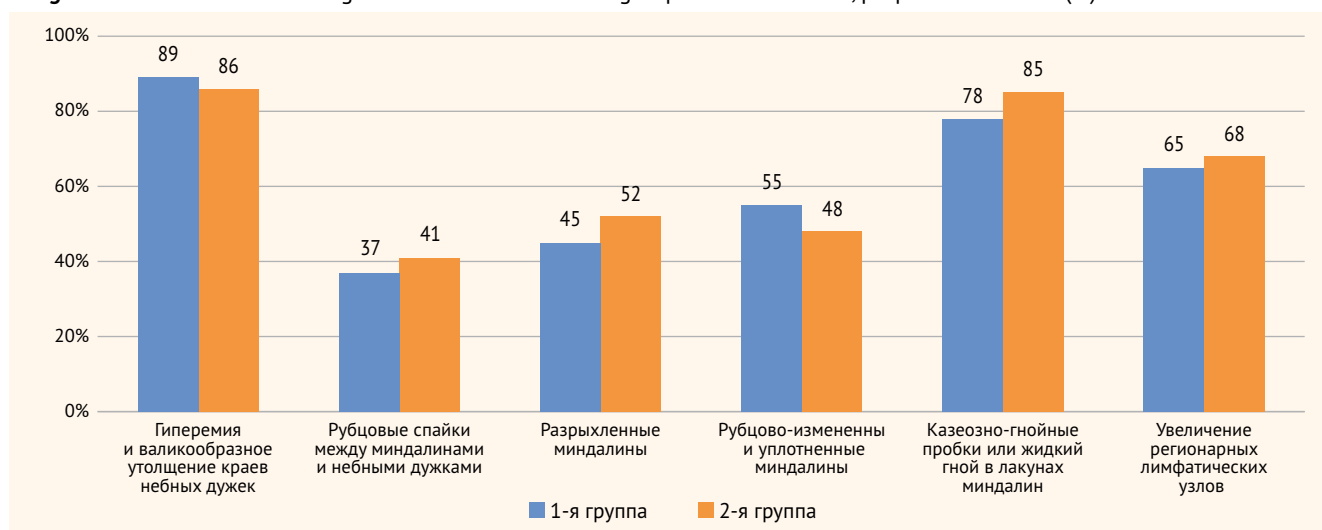
● **Figure 1.** VAS assessment of treatment results by patients during follow-up (average score)



● **Рисунок 2.** Оценка жалоб пациентов в группах при первом визите, доля случаев (%)  
 ● **Figure 2.** Evaluation of patient complaints in groups at the first visit, proportion of cases (%)



● **Рисунок 3.** Оценка местных признаков хронического тонзиллита в группах при первом визите, доля случаев (%)  
 ● **Figure 3.** Evaluation of local signs of chronic tonsillitis in groups at the first visit, proportion of cases (%)



установлено, что воспалительные явления в глотке перестали наблюдаться у 96,7% пациентов 1-й группы. Только в 3,3% случаев сохранялось патологическое содержимое в лакунах небных миндалин в виде единичных казеозных пробок. Во 2-й группе купирование воспалительного процесса происходило менее выражено: в 28,1% наблюдений у пациентов 2-й группы отмечалось наличие патологического содержимого в лакунах небных миндалин и увеличение шейных лимфатических узлов.

Оценка динамики выраженности субъективных симптомов у пациентов обеих групп в баллах отображена в *табл. 1*. Одинаково выраженная регрессия симптома боли в горле при глотании у пациентов обеих групп регистрировалась уже к 7-му дню лечения, при этом сравнение параметров регрессии этого симптома между группами выявило достоверные различия между 7-м и 14-м днем ( $p < 0,05$ ). Так, у пациентов 1-й группы выраженность болевых ощущений на 7-й день составляла  $1,2 \pm 0,84$  балла, во 2-й –  $1,35 \pm 0,87$  балла,

к 3-му визиту (14-й день) выраженность симптома соответствовала  $0,04 \pm 0,03$  и  $0,05 \pm 0,03$  балла.

Динамика симптома боли в горле в состоянии покоя у пациентов с ХТ и коморбидной патологией, напротив, оказалась более выраженной в период между 2-м и 3-м визитом, в то время как у пациентов в 1-й группе регресс был более показательным уже к 7-му дню лечения ( $p < 0,05$ ). Выраженность симптома першения во 2-й группе уже на 7-й день лечения снизилась в 2 раза – с  $2,47 \pm 0,71$  до  $1,21 \pm 0,64$  балла. Динамика жалоб на периодический сухой кашель и галитоз была равномерна и статистически значима ( $p < 0,05$ ) в обеих группах. Ко 2-му визиту (7-й день) отмечено уменьшение выраженности неприятного запаха изо рта в 1,9 раза в 1-й группе, в 1,7 раза – во 2-й группе, также снизилась выраженность жалобы на периодический сухой кашель.

Данные сравнительной оценки выраженности объективной симптоматики у пациентов обеих групп приведены в *табл. 2*. Так, наблюдалось снижение в 1,8 раза

- **Таблица 1.** Степень выраженности субъективных признаков у пациентов в баллах при динамическом наблюдении,  $M \pm SD$   
 ● **Table 1.** The severity of subjective signs in patients in points during dynamic observation,  $M \pm SD$

| Субъективные признаки хронического тонзиллита | 1-я группа  |              |              | 2-я группа  |              |              |
|-----------------------------------------------|-------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
|                                               | 1-й день    | 7-й день     | 14-й день    | 1-й день    | 7-й день     | 14-й день    |
| Боль в горле при глотании                     | 2,55 ± 0,81 | 1,20 ± 0,84* | 0,04 ± 0,03* | 2,68 ± 0,72 | 1,35 ± 0,87* | 0,05 ± 0,03* |
| Боль в горле в состоянии покоя                | 1,99 ± 0,75 | 0,99 ± 0,79* | 0,01 ± 0,07* | 2,10 ± 0,61 | 1,81 ± 0,95* | 0,20 ± 0,61* |
| Першение                                      | 2,22 ± 0,52 | 1,14 ± 0,52  | 0,02 ± 0,04  | 2,47 ± 0,71 | 1,21 ± 0,64  | 0,03 ± 0,02  |
| Ощущение инородного тела в области горла      | 2,10 ± 0,31 | 1,19 ± 0,84  | 0,01 ± 0,01  | 2,21 ± 0,69 | 1,36 ± 0,31  | 0,02 ± 0,01  |
| Периодический сухой кашель                    | 2,49 ± 0,99 | 1,30 ± 0,81* | 0,04 ± 0,02* | 2,51 ± 0,62 | 1,47 ± 0,41* | 0,05 ± 0,03* |
| Галитоз                                       | 1,31 ± 0,41 | 0,64 ± 0,71* | 0,01 ± 0,03* | 1,55 ± 0,79 | 0,71 ± 0,49* | 0,04 ± 0,02* |

\*  $p < 0,05$ .

- **Таблица 2.** Степень выраженности объективных признаков у пациентов в баллах при динамическом наблюдении,  $M \pm SD$   
 ● **Table 2.** The severity of objective signs in patients in points during dynamic observation,  $M \pm SD$

| Местные признаки хронического тонзиллита                    | 1-я группа  |              |              | 2-я группа  |              |              |
|-------------------------------------------------------------|-------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
|                                                             | 1-й день    | 7-й день     | 14-й день    | 1-й день    | 7-й день     | 14-й день    |
| Гиперемия и валикообразное утолщение краев небных дужек     | 2,88 ± 0,91 | 1,56 ± 0,87* | 0,09 ± 0,02* | 2,98 ± 0,97 | 1,66 ± 0,91* | 0,10 ± 0,02* |
| Рубцовые спайки между миндалинами и небными дужками         | 2,09 ± 0,87 | 2,08 ± 0,91  | 2,08 ± 0,83  | 2,05 ± 0,99 | 2,03 ± 0,89  | 2,04 ± 0,99  |
| Разрыхленные или рубцово-измененные и уплотненные миндалины | 2,61 ± 0,71 | 2,42 ± 0,81  | 2,39 ± 0,85  | 2,71 ± 0,54 | 2,79 ± 0,94  | 2,71 ± 0,84  |
| Казеозно-гнойные пробки или жидкий гной в лакунах миндалин  | 2,29 ± 0,71 | 1,52 ± 0,81* | 0,40 ± 0,01  | 2,92 ± 0,92 | 1,99 ± 0,46* | 0,75 ± 0,92  |
| Увеличение регионарных лимфатических узлов                  | 2,91 ± 0,82 | 1,49 ± 0,85* | 0,03 ± 0,01* | 2,89 ± 0,61 | 1,96 ± 0,99* | 1,05 ± 0,04* |

\*  $p < 0,05$ .

выраженности местного признака ХТ – гиперемии и валикообразного утолщения краев небных дужек у пациентов обеих групп, динамика изменений при этом характеризовалась равномерностью, составив на 14-й день в 1-й группе  $0,09 \pm 0,02$  балла и  $0,1 \pm 0,02$  балла – во 2-й ( $p < 0,05$ ). Выраженность казеозно-гнойных пробок или жидкого гноя в лакунах миндалин уменьшилась в 1,5 раза в 1-й группе, составив  $1,52 \pm 0,81$  балла, и в 1,46 раза во 2-й группе, составив  $1,99 \pm 0,46$  балла ( $p < 0,05$ ). К окончанию курса лечения (14-й день) выраженность этого признака у пациентов с ХТ без коморбидной патологии была меньше. Аналогичные изменения касались динамики состояния регионарных лимфатических узлов, выраженность этого признака по завершении курса лечения в 1-й группе составила  $0,03 \pm 0,01$  балла, во 2-й –  $1,05 \pm 0,04$  балла ( $p < 0,05$ ). Выраженность таких объективных признаков, как рубцовые спайки между миндалинами и небными дужками и разрыхленные или рубцово-измененные и уплотненные миндалины, в обеих группах при динамическом наблюдении к 14-му дню оставалась практически на исходном уровне, однако значения не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

Общий терапевтический эффект от применения препарата Тонзилгон® Н оценивал врач-терапевт через 3 мес. по завершении курса, учитывая число обострений воспалительного процесса со стороны верхних дыхательных путей и необходимости применения антибактериальных препаратов при использовании программы ЭВМ [19]. У пациентов с ХТ без коморбидной патологии обострения в течение 3 мес. были отмечены только в 6,6% случаев (2 пациента), во 2-й группе

(с коморбидной патологией) они встречались чаще – в 12,5% случаев (4 пациента). Следует отметить различия в характере обострений: в 1-й группе они протекали в легкой форме, что позволило отказаться от применения системных антибактериальных препаратов. У пациентов с ХТ и коморбидной патологией в 6,6% была назначена антибактериальная терапия.

По результатам оценки ВАШ общее самочувствие пациентов 1-й группы через 3 мес. после проведенного курса лечения соответствовало  $0,91 \pm 0,03$  балла, во 2-й группе –  $1,41 \pm 0,04$  балла, что говорит о стабильном соматическом состоянии и хорошей оценке результатов проведенного лечения с применением препарата Тонзилгон® Н. Все пациенты сообщали о хорошей переносимости препарата, побочных эффектов зафиксировано не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты подтверждают данные проведенных ранее исследований, где была показана эффективность и безопасность препарата Тонзилгон® Н у взрослых и детей с ХТ [12, 13]. Изученные иммуномодуляторные, противовоспалительные и антисептические свойства растительного лекарственного препарата, а также его эффективность в уменьшении симптомов воспаления определяют возможность более широкого использования препарата Тонзилгон® Н в лечении компенсированной формы ХТ на амбулаторно-поликлиническом этапе, особенно в группе пациентов с коморбидной патологией.

Проведенная оценка эффективности терапии показала существенное улучшение самочувствия у пациентов с ХТ без сопутствующей соматической патологии уже ко 2-му визиту (7-й день). В то время как у пациентов с коморбидной патологией основная динамика симптомов наблюдалась с 7-го по 14-й день лечения, только в 6,25% случаев сохранялись периодически возникающие болевые ощущения при глотании.

Результаты эндоскопического осмотра по окончании проведенного лечения показали, что воспалительные явления в глотке купировались у 96,7% пациентов 1-й группы. Во 2-й группе наблюдаемые изменения были менее выраженными: в 28,1% случаев сохранялось патологическое содержимое в лакунах небных миндалин и увеличение шейных лимфатических узлов. Обострения ХТ у пациентов без коморбидной патологии при наблюдении в динамике терапевтом в течение 3 мес. встречались в 6,6% случаев, у пациентов с отягощенным коморбидным фоном – в 12,5%. Таким образом, назначение препарата Тонзилгон® Н в лечении ХТ оказалось эффективным, клинически оправданным и безопасным для пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая динамика симптомов и объективных признаков ХТ позволяет рекомендовать прием препарата Тонзилгон® Н продолжительностью не менее 14 дней пациентам с коморбидными состояниями с последующей оценкой в динамике самочувствия и случаев рецидива заболеваний в течение 3 мес. Высокая оценка результатов лечения подтверждает безопасность применения препарата в качестве эффективного средства купирования выраженности симптомов ХТ и его включения врачом первичного звена и оториноларингологом в схемы сезонных регулярных курсов лечения в целях профилактики обострений ХТ для повышения эффективности лечения, как это указано в действующих клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ по ведению пациентов с хроническим тонзиллитом [11].

Поступила / Received 14.03.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 02.08.2023  
Принята в печать / Accepted 07.08.2023

## Список литературы / References

- Popovych V, Koshel I, Malofiihuk A, Pyletska L, Semeniuk A, Filippova O, Orlovskaya R. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. *Am J Otolaryngol*. 2019;40(2):265–273. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.10.012>.
- Гарашченко Т, Володарская В. Смесь лизатов бактерий для топического применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(6):109–112. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1203/0>.
- Garashchenko T, Volodarskaya V. Bacterial lysates mixture for the topical administration in prophylaxis and treatment of chronic tonsillitis in children. *Current Pediatrics*. 2009;8(6):109–112. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1203/0>.
- Пальчун ВТ, Гуров АВ, Аксенова АВ, Гусева ОА. Современные представления о токсико-аллергических проявлениях хронической тонзиллярной патологии, его этиологическая и патогенетическая роль в возникновении и течении общих заболеваний. *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(2):5–12. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/2/030042-4668201221>.
- Palchun VT, Gurov AV, Aksenova AV, Guseva OA. The modern view of toxic-allergic manifestations of chronic tonsillar pathology, its etiological and pathological role in the evolution and development of general diseases. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;77(2):5–12. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/2/030042-4668201221>.
- Карпищенко СА, Лавренова ГВ, Баранская СВ. Тонзиллит и тонзиллогенные заболевания. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(4):69–71. <https://doi.org/10.17116/otorino201681469-71>.
- Karpishchenko SA, Lavrenova GV, Baranskaya SV. Tonsillitis and tonsillogenic conditions. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(4):69–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201681469-71>.
- Лайко АА, Гавриленко ЮВ, Волгина ИЕ. Функциональное состояние небных миндалин у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа. *ScienceRise*. 2016;1(3):71–76. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.59330>.
- Laiko AA, Gavrilenko YuV, Volgina IE. Functional state of the palatine tonsils in children with type 1 diabetes mellitus. *ScienceRise*. 2016;1(3):71–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.59330>.
- Бирюкова ЕВ, Гуров АВ, Юшкина МА. Сахарный диабет и гнойно-воспалительные заболевания лор-органов. *Сахарный диабет*. 2012;15(2):54–59. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5519>.
- Biryukova EV, Gurov AV, Yushkina MA. Diabetes mellitus and pyoinflammatory diseases of ENT organs. *Diabetes Mellitus*. 2012;15(2):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5519>.
- Ikoma R, Arai Y, Yamamoto S, Tsukuda M. A case of thyroid crisis in acute tonsillitis treatment. *Nihon Jibinkoka Gakkai Kaiho*. 2010;113(7):602–606. (In Japanese) <https://doi.org/10.3950/jibinkoka.113.602>.
- Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>.
- Sigurdardottir SL, Thorleifsdottir RH, Valdimarsson H, Johnston A. The role of the palatine tonsils in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):237–242. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.12125.x>.
- Chevretton EB, Davis JP. Tonsillitis: its causes, management and possible complications. *Int J Clin Pract*. 1997;51(8):485–486. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9536597/>.
- Артюшкин СА, Еремина НВ, Рязанцев СВ, Карнеева ОВ, Крюков АИ, Кунельская НЛ. Хронический тонзиллит: клинические рекомендации. М.; 2021. 47 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/683\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/683_1).
- Крюков АИ, Кунельская НЛ, Царапкин ГЮ, Изотова ГН, Товмасыан АС, Лучшева ЮВ. Изучение эффективности и безопасности препарата Тонзилгон® Н в лечении хронического фарингита. *Медицинский совет*. 2016;(17):42–44. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-42-44>.
- Kryukov AI, Kunelskaya NL, Tsarapkin GYu, Izotova GN, Tovmasyan AS, Luchsheva YuV. The study of the efficacy and safety of Tonsilgon® N in the treatment of chronic pharyngitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(17):42–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-42-44>.
- Преображенская ЮС, Дроздова МВ, Рязанцев СВ. Этиологические аспекты хронической патологии лимфоэпителиального глоточного кольца у детей на современном этапе. *Медицинский совет*. 2021;(18):100–105. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-100-105>.
- Preobrazhenskaya YuS, Drozdova MV, Ryzantsev SV. Etiological aspects of chronic pathology of the lymphoepithelial pharyngeal ring in children at the present stage. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):100–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-100-105>.
- Дрынов ГИ, Иванюшина ОК, Дьякова ФН. Препарат Тонзилгон® Н в лечении хронического тонзиллита у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(3):4–6. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/3b1/3b1766f5eb91a9eef9cec94c1aa9f3c.pdf>.
- Drynov GI, Ivanyushina OK, Dyakova FN. Tonsilgon® N in therapy of chronic tonsillitis in children. *Effective Pharmacotherapy*. 2014;(3):4–6. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/3b1/3b1766f5eb91a9eef9cec94c1aa9f3c.pdf>.
- Гуров АВ, Юшкина МА. Возможности применения препарата Тонзилгон® Н в комплексной терапии хронического тонзиллита. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):20–24. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95100>.
- Gurov AV, Yushkina MA. Opportunities of Tonsilgon® N use in complex treatment of chronic tonsillitis. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):20–24. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95100>.
- Дроздова МВ, Рязанцев СВ. Опыт применения препарата Тонзилгон Н при лечении хронического тонзиллита у часто болеющих детей. *Российская оториноларингология*. 2016;(5):120–125. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-5-120-125>.
- Drozdova MV, Ryzantsev SV. The experience of administration of the preparation tonsilgon n in treatment of chronic tonsillitis in sickly children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2016;(5):120–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-5-120-125>.
- Климова ИИ, Баженов ДВ. Эффективность препарата Тонзилгон Н в лечении детей с хроническим аденоидитом. *Вестник оториноларингологии*.

2014;(2):75–78. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/2/030042-46682014217>.  
Klimova II, Bazhenov DV. The effectiveness of a herbal preparation Tonsilgon N for the treatment of the children presenting with chronic adenoiditis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(2):75–78. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/2/030042-46682014217>.

18. Солдатов ИБ (ред.). *Руководство по оториноларингологии*. 2-е изд. М.: Медицина; 1997. 608 с.  
19. Чечко АН. *Программа для диагностики гнойно-воспалительных заболеваний глотки. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2021666205, 11.10.2021*. Режим доступа: <https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=a18b0f73b024b1d04f82c021f3d7bb63>.

---

#### **Вклад авторов:**

Авторы внесли равный вклад в написание статьи.

#### **Contribution of authors:**

The authors made equal contributions to the writing of the article.

---

#### **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](mailto:t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru)  
**Фатенков Олег Вениаминович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; [o.v.fatenkov@samsmu.ru](mailto:o.v.fatenkov@samsmu.ru)  
**Соколова Светлана Юрьевна**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; [sokolova.s.med@gmail.com](mailto:sokolova.s.med@gmail.com)  
**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](mailto:martynova.a.med@yandex.ru)

#### **Information about the authors:**

**Tatyana Yu. Vladimirova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology named after Acad. RAS I.B. Soldatov, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; [t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru](mailto:t.yu.vladimirovalor@samsmu.ru)  
**Oleg V. Fatenkov**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; [o.v.fatenkov@samsmu.ru](mailto:o.v.fatenkov@samsmu.ru)  
**Svetlana Yu. Sokolova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; [sokolova.s.med@gmail.com](mailto:sokolova.s.med@gmail.com)  
**Anastasia B. Martynova**, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology named after Acad. RAS I.B. Soldatov, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; [martynova.a.med@yandex.ru](mailto:martynova.a.med@yandex.ru)

# Клинические проявления аутоиммунных ревматических заболеваний в гортани

Ю.Е. Степанова<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1502-6337>, [julia.stepanov@yandex.ru](mailto:julia.stepanov@yandex.ru)

Е.Е. Корень, <https://orcid.org/0000-0001-8676-3946>, [ekoren@yandex.ru](mailto:ekoren@yandex.ru)

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

## Резюме

**Введение.** Аутоиммунные ревматические заболевания развиваются во многих органах и системах, в т. ч. гортани. Жалобы на нарушение голосовой функции у пациентов с данной патологией требуют тщательного клинико-эндоскопического анализа.

**Цель.** Определить клиническо-эндоскопические изменения гортани у пациентов с нарушениями голосовой функции при аутоиммунных ревматических заболеваниях.

**Материалы и методы.** В фониатрическое отделение ФГБУ СПб НИИ ЛОР обратился 31 (100%) пациент в возрасте от 25 до 84 (41 ± 15) лет с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Мужчин – 3 (10%), женщин – 28 (90%). Все больные жаловались на нарушение голосовой функции, 5 обследованных (16%) беспокоило нарушение дыхания при физической нагрузке или в покое. Пациенты были объединены в 3 группы: системная красная волчанка – 4 (13%) человека, системные васкулиты – 10 (32%) человек, ревматоидный артрит – 17 (55%) человек.

Для постановки диагноза использовали видеоларингоскопию, видеоларингостробоскопию, аутофлуоресцентную эндоскопию, NBI-эндоскопию (по показаниям).

**Результаты и обсуждение.** Распределение патологии гортани по нозологическим формам у больных с аутоиммунными ревматическими заболеваниями было следующим. Самыми многочисленными оказались группы с функциональной дисфонией по гипотонусному типу – 10 (32%) и бамбуковыми узелками – 8 (26%) пациентов. Хронические стенозы гортани диагностировали у 5 (16%), хронический катаральный ларингит и мягкие узелки голосовых складок у 3 (9,5%) человек в каждой группе соответственно. Наименьшее количество пациентов страдало язвенно-некротическими состояниями гортани и глотки – 2 (7%).

**Выводы.** Изменения гортани при аутоиммунных ревматических заболеваниях имели как специфические проявления, так и неспецифические. К последним относят функциональную дисфонию по гипотонусному типу, хронический катаральный ларингит, мягкие узелки голосовых складок. Специфическими для пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями были бамбуковые узелки голосовых складок, язвенно-некротические заболевания, хронические стенозы гортани (инфильтративные и рубцовые).

**Ключевые слова:** васкулиты, гранулематоз Вегенера, гранулематоз с полиангиитом, бамбуковые узелки голосовых складок, дисфония, осиплость

**Для цитирования:** Степанова ЮЕ, Корень ЕЕ. Клинические проявления аутоиммунных ревматических заболеваний в гортани. *Медицинский совет.* 2023;17(19):172–179. <https://doi.org/10.21518/ms2023-298>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Clinical manifestations of autoimmune rheumatic diseases in the larynx

Julia E. Stepanova<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1502-6337>, [julia.stepanov@yandex.ru](mailto:julia.stepanov@yandex.ru)

Elena E. Koren, <https://orcid.org/0000-0001-8676-3946>, [ekoren@yandex.ru](mailto:ekoren@yandex.ru)

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

## Abstract

**Introduction.** Autoimmune rheumatic diseases are attributed to a systemic process that develops in many organs, including the larynx. Complaints of impaired vocal function in patients with this pathology require a thorough clinical and endoscopic analysis.

**The purpose of the study.** To determine the clinical-endoscopic changes of the larynx in patients with impaired vocal function in autoimmune rheumatic diseases.

**Materials and methods.** 31 (100%) patients aged 25 to 84 (41 ± 15) years with autoimmune rheumatic diseases applied to the phoniatic department of the St. Petersburg Research Institute of ENT. There were 3 men (10%), 28 women (90%). All patients complained of impaired vocal function, 5 of the examined (16%) were also concerned about breathing disorders during exercise or at rest.

Patients were grouped into three groups: systemic lupus erythematosus 4 (13%) people, systemic vasculitis 10 (32%) people, rheumatoid arthritis 17 (55%) people.

Videolaryngoscopy, videolaryngostroboscopy, autofluorescence endoscopy, NBI – endoscopy (according to indications) were used to make the diagnosis.

**Results.** The distribution of laryngeal pathology by nosological forms in patients with autoimmune rheumatic diseases was as follows. The most numerous were groups with functional dysphonia of the hypotonic type 10 (32%) and bamboo nodules

of 8 (26%) patients. Chronic laryngeal stenosis was diagnosed in 5 (16%), and chronic catarrhal laryngitis and soft nodules of the vocal folds in 3 (9.5%) people in each group (respectively). The smallest number of patients suffered from ulcerative necrotic changes of the larynx and pharynx – 2 (7%).

**Conclusion.** Thus, laryngeal changes in autoimmune rheumatic diseases had both specific manifestations and non-specific ones. The latter include functional dysphonia of the hypotonic type, chronic catarrhal laryngitis, soft nodules of the vocal folds. Bamboo nodules of the vocal folds, ulcerative necrotic diseases, chronic laryngeal stenosis (infiltrative and scarring) were specific for patients with autoimmune rheumatic diseases.

**Keywords:** vasculitis, Wegener's granulomatosis, granulomatosis with polyangiitis, bamboo nodules of the vocal folds, dysphonia, hoarseness

**For citation:** Stepanova JuE, Koren EE. Clinical manifestations of autoimmune rheumatic diseases in the larynx. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(19):172–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-298>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Фоноатрия как раздел оториноларингологии занимается диагностикой и лечением нарушений голоса, обусловленных функциональными или органическими заболеваниями гортани. Особую группу составляют пациенты с аутоиммунными ревматическими заболеваниями (АРЗ), т. к. дисфония может быть первым и единственным симптомом аутоиммунного ревматического процесса.

В настоящее время к АРЗ относят более 100 нозологических форм, в основе которых лежит системное или локальное поражение соединительной ткани. Известно, что соединительная ткань является единой функциональной системой, все элементы которой находятся во взаимосвязи и взаимодействии. Поэтому любое нарушение структурной системы, возникающее при патологическом процессе, приводит к изменению функциональной активности соединительной ткани в целом с развитием системных заболеваний [1].

Морфологическая картина ревматических заболеваний представлена системной дезорганизацией соединительной ткани в сочетании с повреждением сосудов микроциркуляторного русла. Каждое ревматическое заболевание имеет свои клинико-морфологические особенности, зависящие от изменений в тех или иных органах и тканях-мишенях.

Известно, что около 8% населения планеты страдает аутоиммунными заболеваниями. Проведенное исследование 76 162 взрослых жителей России показало, что распространенность системных заболеваний соединительной ткани составила 0,11% от числа обследованных лиц [2].

АРЗ – гетерогенная группа иммуновоспалительных болезней: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, синдром Шегрена, идиопатические воспалительные миопатии (полимиозит, дерматомиозит), антифосфолипидный синдром и системные васкулиты, в т. ч. ассоциированные с нейтрофильными цитоплазматическими антителами. Для всех этих заболеваний характерны множественные поражения органов и клинических проявлений.

Актуальность проблемы АРЗ обусловлена их распространенностью, трудностью ранней диагностики, быстрой инвалидизацией больных и неблагоприятным прогнозом

для жизни пациентов. Диагностика АРЗ с использованием только клинических и инструментальных методов исследования не всегда является достаточной. Поэтому изучение молекулярных и клеточных биомаркеров позволило существенно улучшить раннюю диагностику АРЗ, оценить активность патологического процесса и определить прогноз заболевания [1].

Видеоэндостробоскопическая диагностика заболеваний гортани у 25 женщин с АРЗ выявила, что самой частой патологией в 60% случаев оказались бамбуковые узелки в сочетании с хроническим катаральным ларингитом, в 32% – хронический катаральный ларингит, а в 8% – хронический субатрофический ларингит [3].

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее частых и тяжелых иммуновоспалительных заболеваний [4]. Распространенность РА среди взрослого населения в разных странах колеблется от 0,5 до 2% [5, 6]. Он встречается преимущественно у женщин в возрасте от 30 до 50 лет [7]. При этом соотношение женщин и мужчин составляет 3 к 1. Заболевание диагностируют во всех возрастных группах, но его пик приходится на пациентов наиболее трудоспособного возраста – 40–55 лет [2, 8].

Известно, что в последние годы увеличивается распространенность патологических изменений гортани при ревматоидном артрите. Этот показатель колеблется от 13 до 75%, что вероятно связано с улучшением диагностики и широким использованием эндоскопической техники [9–11].

По мнению S. Hackenberg et al., у 75% пациентов с РА ларингеальные симптомы были первичными и развивались раньше других клинических изменений [12].

РА и/или препараты, используемые для его лечения, у 32,8–67% пациентов приводили к формированию неспецифического заднего ларингита, обусловленного ларингофарингеальным рефлюксом. К специфическим проявлениям РА относят перстнечерпаловидный артрит [13]. Видеоэндостробоскопическое исследование гортани и акустический анализ голоса 50 больных с РА не выявили патологических изменений у 34% пациентов. Самой многочисленной оказалась группа пациентов с различными формами хронических ларингитов – 48% обследованных. Узелки и полипы голосовых складок диагностировали в 10% случаев, стеноз подскладкового

отдела гортани – в 8% наблюдений [14]. У 31–44% больных РА со средней и тяжелой формой заболевания чаще всего наблюдали функциональную дисфонию по гипотонусному типу и в 2% бамбуковые узелки [15–17].

В 1948 г. R. Raven et al. впервые описали наличие ревматоидных подслизистых узелков в гортани [18]. По прошествии 45 лет в 1993 г. Y. Hosako et al. описали у 28-летней женщины, страдающей системной красной волчанкой (СКВ), необычного вида включения в толще голосовых складок, напоминающие стебель бамбука [19]. В 2001 г. E. Murano et al. для аналогичных изменений голосовых складок предложили термин «бамбуковые узелки» [20].

Как следует из зарубежной и отечественной литературы, бамбуковые узелки являются ларингеальным проявлением АРЗ, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, смешанные заболевания соединительной ткани, недифференцированные системные заболевания, аутоиммунный гепатит, тиреоидит Хашимото, прогрессирующий системный склероз, антисинтетазный синдром, анкилозирующий спондилоартрит, системный васкулит и чаще встречаются у молодых женщин [21–29]. Однако случаи бамбуковых узелков также описаны у детей – девочек 10 и 13 лет с ювенильным артритом [30, 31].

Клинически бамбуковые узелки выглядят как поперечные образования желтого цвета, расположенные в средней трети голосовых складок. Чаще диагностируются двусторонние образования, реже односторонние или множественные. При видеоэндостробоскопическом исследовании слизистая волна уменьшена или отсутствует в месте расположения бамбуковых узелков [31].

Известно, что гистологическая картина бамбуковых узелков представлена обширным фибриноидным некрозом, окруженном в виде частокла ободком гистиоцитов. Иммунофлуоресцентное исследование удаленных бамбуковых узелков обнаружило отложение иммунных комплексов в собственной пластинке эпителия голосовых складок. С помощью электронной микроскопии иммунные комплексы также диагностировали на стенках капилляров [32].

В ряде случаев бамбуковые узелки могут быть самой ранней диагностической находкой у пациентов, предшествующей выявлению изменений серологических маркеров крови. Если у пациента ранее не диагностировали АРЗ, но при осмотре гортани обнаружили бамбуковые узелки, то его следует обязательно направить к ревматологу для выявления возможного бессимптомного аутоиммунного процесса [23, 33, 34].

Происхождение бамбуковых узелков объясняют с позиций различных теорий. Так, одни исследователи рассматривают механическую микротравму и местную аутоиммунную реакцию как основную причину их формирования [21]. Другие ученые выделяют следующие факторы риска развития бамбуковых узлов: женский пол, наличие сопутствующего аутоиммунного заболевания и повышенная голосовая нагрузка, ГЭРБ [29, 34, 35].

СКВ – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией

органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. Характеризуется многочисленными клиническими проявлениями и непредсказуемым течением, поражает любые органы и системы, может развиваться в течение нескольких месяцев или лет, клинические проявления могут быть стойкими или быстро меняющимися, течение волнообразное с чередованием ремиссий и обострений.

Заболеваемость СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 000 населения. Пик заболеваемости приходится на пациентов 15–25 лет. Женщины страдают в 8–10 раз чаще мужчин. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции. Патология гортани возникает у 0,3–30% пациентов с СКВ. Течение заболевания может варьировать от бессимптомного до тяжелой угрожающей жизни обструкции верхних дыхательных путей (ВДП)<sup>1</sup> [36].

Системные васкулиты (СВ) – гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления.

ГВ, или гранулематоз с полиангиитом, – гигантоклеточный гранулематозно-некротизирующий васкулит, ассоциированный с выработкой аутоантител (антител к цитоплазме нейтрофилов) и характеризующийся сочетанным воспалительным поражением нескольких органов (чаще всего ВДП, органов зрения и слуха, легких и почек). Относится к васкулитам с поражением сосудов мелкого калибра, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). Часто сопровождается развитием некротизирующего гломерулонефрита [37].

Гранулематоз с полиангиитом – редкая патология. Заболеваемость в европейских странах за последние 30 лет увеличилась в 4 раза и составляет 3–12 больных на 1 млн человек. Чаще всего встречается у пациентов в возрасте 40–65 лет. Мужчины страдают в 1,6 раза реже, чем женщины.

Патогенез ГВ связан с развитием распространенного воспаления мелких сосудов и одновременным формированием периваскулярных и экстравазальных гранул макрофагального типа с клетками Лангханса в пораженных органах и тканях.

Поражение ВДП – самый частый начальный признак заболевания (в 70% случаев).

Характеризуется воспалением в полости носа и глотки: язвы в полости рта, гнойные и кровянистые выделения из носа. Развитие язв на слизистой оболочке происходит вследствие васкулита и воспалительно-клеточной инфильтрации. Язвенно-некротические изменения в гортани и глотке как первичное поражение наблюдается в 10% случаев. На слизистой оболочке сначала появляются бугорки размером с булавочную головку, затем они

<sup>1</sup> Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки. М., 2013. 24 с. Режим доступа: [https://analytica.ru/upload/iblock/91f/sistemnaya\\_krasnaya\\_volchanka.pdf](https://analytica.ru/upload/iblock/91f/sistemnaya_krasnaya_volchanka.pdf).

изъязвляются, а эрозированная поверхность покрывается некротическим налетом и в дальнейшем может рубцеваться [37, 38].

По мнению М. Massa, стеноз подскладкового отдела гортани и трахеи диагностируют примерно у 22% пациентов. Им чаще страдают молодые женщины [39].

Кроме ГВ или гранулематоза с полиангиитом к васкулитам с поражением сосудов мелкого калибра относятся иммунокомплексный васкулит – IgA-ассоциированный васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна–Геноха).

Васкулиты с поражением сосудов крупного калибра представлены артериитом Такаясу (неспецифический аортоартериит), а также гигантоклеточным артериитом (болезнь Хортона) и ревматической полимиалгией. Последний протекает с преимущественным поражением аорты и ее главных ветвей, чаще сонных и позвоночных артерий с частым поражением височной артерии. У пациентов старше 50 лет эти нарушения сочетаются с ревматической миалгией, сопровождающейся болями в плечевом, тазовом поясах и шее.

Своевременная диагностика ларингеальной патологии не возможна без современных эндоскопических технологий, которые позволяют определить самые ранние признаки различных заболеваний гортани, в т.ч. с аутоиммунными ревматическими проявлениями [40–43].

**Цель** – определить клинико-эндоскопические изменения гортани у пациентов с нарушениями голосовой функции при аутоиммунных ревматических заболеваниях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В фониатрическое отделение ФГБУ СПб НИИ ЛОР обратился 31 (100%) пациент в возрасте от 25 до 84 ( $41 \pm 15$ ) лет с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Мужчин – 3 (9,7%), женщин – 28 (90,3%). Все больные жаловались на нарушение голосовой функции, пятерых обследованных (16%) также беспокоило нарушение дыхания при физической нагрузке или в покое.

Пациенты были объединены в 3 группы: системная красная волчанка – 4 (13%), системные васкулиты – 10 (32%), ревматоидный артрит – 17 (55%) человек.

Для постановки диагноза использовали видеоларингоскопию, видеоларингостробоскопию, аутофлуоресцентную эндоскопию, NBI-эндоскопию (по показаниям).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В группу с **системной красной волчанкой** вошли 4 пациентки в возрасте от 31 до 39 ( $36 \pm 4$ ) лет. Дебют заболевания у 2 больных состоялся в 15 и 16 лет – острый гломерулонефрит, у 3-й женщины в 31 год диагностировали альвеолит, у 4-й больной в 36 лет впервые был выявлен неэрозивный артрит. Жалобы на дисфонию, повышенную утомляемость, ощущение кома в глотке предъявляли все обследованные. И только одна больная ощущала незначительное затруднение дыхания при физической нагрузке в течение последних 5 лет.

Исследование функции внешнего дыхания показало очень легкое нарушение бронхиальной проводимости.

**Видеоэндостробоскопическое исследование гортани.** В 2 случаях диагностировали функциональную дисфонию по гипотонусному типу, в одном – хронический катаральный ларингит. У больной с жалобами на дисфонию и одышку при физической нагрузке выявили хронический стеноз подскладкового отдела гортани.

Диагноз функциональной дисфонии по гипотонусному типу был поставлен по следующим эндоскопическим признакам: недостаточное натяжение голосовых складок в момент вдоха, смыкание голосовых складок выступающими голосовыми отростками, зияние гортанных желудочков, неоднородность голосовых складок (голосовая складка и голосовая мышца видны изолированно), при вдохе нижняя поверхность голосовых складок. Подскладковый отдел без особенностей.

Форма фонационной щели у обеих обследованных широкая линейная. Симметричные, регулярные колебания голосовых складок в одном цикле сменяли асимметричные, нерегулярные в последующих циклах, выражена «пестрота» стробоскопической картины.

Хронический катаральный ларингит проявился незначительной пастозностью, сосудистой инъекцией слизистой оболочки голосовых складок. Фонационная щель треугольной формы, колебания симметричные, регулярные. Перечисленные эндоскопические и стробоскопические признаки не отличались от традиционных для больных с такой же патологией.

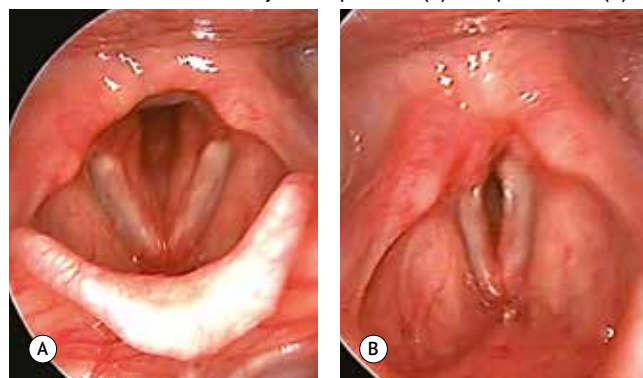
У пациентки с хроническим инфильтративным стенозом в момент вдоха в подскладковом отделе визуализировались симметричные инфильтраты от передней комиссуры до межчерпаловидной области (рис. 1А). При фонации определяли овальную щель, колебания асимметричные, нерегулярные, слизистая волна уменьшена (рис. 1В).

Таким образом, изменения гортани при системной красной волчанке представлены различными нозологическими формами.

В группу пациентов с **системными васкулитами** вошли 10 (100%) пациентов: 3 мужчин и 7 женщин в возрасте от 21 до 84 ( $47 \pm 22$ ) лет. Восемь больных страдали

● **Рисунок 1.** Системная красная волчанка, хронический инфильтративный стеноз подскладкового отдела гортани: дыхание (А) и фонация (В)

● **Figure 1.** Systemic lupus erythematosus, chronic infiltrative stenosis of the subglottic larynx: respiration (A) and phonation (B)



гранулематозом с полиангиитом, один – болезнью Хортона и еще один – геморрагическим васкулитом Шенлейна – Геноха. Дебют заболевания состоялся в возрасте от 14 до 71 ( $42 \pm 21$ ) года. Были выявлены изменения со стороны верхних и нижних дыхательных путей, почек, кожных покровов и слизистых оболочек, нервной системы.

Все пациенты с системными васкулитами жаловались на нарушение голосовой функции. Четверо больных с ГВ отмечали затруднение дыхания в покое и/или при физической нагрузке.

**Видеоэндоларингостробоскопическое исследование гортани.** В 2 случаях у пациентов с болезнью Хортона (женщина) и геморрагическим васкулитом Шенлейна – Геноха (мужчина) диагностировали хронический катаральный ларингит. Из 8 (100%) пациентов с ГВ 4 (50%) страдали хроническим стенозом гортани, еще 2 (25%) – функциональной гипотонусной дисфонией. Язвенно-некротический процесс выявлен у 2 мужчин (25%).

Клинические проявления функциональной гипотонусной дисфонии и хронического катарального ларингита соответствовали таким же проявлениям у других пациентов.

Хронический стеноз подскладкового отдела гортани имел следующие особенности. У 2 женщин были выявлены симметричные инфильтраты, которые располагались от передней комиссуры до межчерпаловидной области и занимали треть просвета гортани. Еще в 2 случаях диагностировали рубцовый циркулярный стеноз подскладкового отдела. Он имел форму вытянутого овала (рис. 2А) или круглого отверстия в задней трети подскладкового отдела (рис. 2В).

Видеоэндоларингостробоскопия показала наличие признаков гипотонуса голосовых складок. Колебания асимметричные, нерегулярные, слизистая волна уменьшена.

У 2 мужчин выявили язвенно-некротический процесс в гортани и глотке.

Так, пациента Н. 67 лет беспокоили дисфония и боли при глотании в течение месяца.

Из анамнеза известно, что он страдает ГВ в течение 13 лет. Дебют заболевания состоялся в возрасте 54 лет и сопровождался развитием почечного синдрома (гломерулонефрит), а через 10 лет присоединился кожный синдром (язвы голени).

**Видеоэндоларингостробоскопия.** Слизистая гортани умеренно гиперемирована, слизь в большом количестве. На слизистой оболочке гортаноглотки и вестибулярного отдела гортани визуализировались бугорки размером с булавочную головку, часть из них имела целостное строение, а другая часть представлена язвами. Некоторые язвы были покрыты некротическим налетом, рядом с ними располагались рубцующиеся элементы.

Слизистая оболочка голосовых складок умеренно гиперемирована. Колебания асимметричные, нерегулярные, слизистая волна уменьшена, определялась овальная щель. Больному поставлен диагноз «язвенно-некротический фаринголарингит».

Еще одного больного А. 35 лет в течение месяца беспокоила дисфония, которая перешла в афонию. Известно, что 3 месяца назад он прошел обследование по поводу

кровохарканья. У пациента диагностировали ГВ с поражением легких и почек. Было назначено лечение врачом-ревматологом.

**Видеоэндоларингостробоскопия.** Слизистая гортани умеренно гиперемирована, обе голосовые складки покрыты белым бугристым некротическим налетом, колебания голосовых складок отсутствуют (рис. 3А). Больной прошел курс ингаляционной терапии. Через месяц голос пациента был звучным, дисфония отсутствовала. При осмотре гортани: голосовые складки умеренно гиперемированы, гиперфункция вестибулярных складок, голосовая щель овальной формы, колебания асимметричные, нерегулярные, слизистая волна уменьшена (рис. 3В).

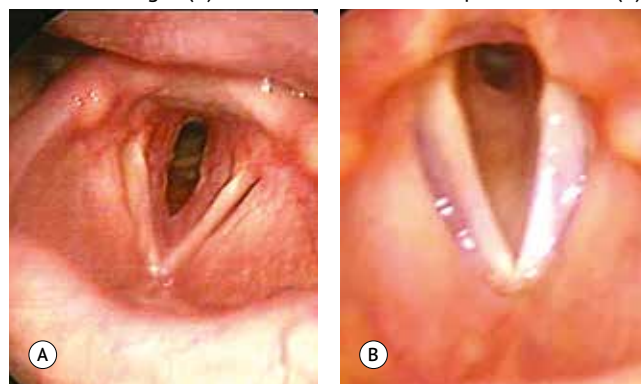
Таким образом, у больных с системными васкулитами чаще других страдал подскладковый отдел гортани, в котором формировался хронический инфильтративный или рубцовый стеноз.

В группу пациентов с **ревматоидным артритом** вошли 17 (100%) пациентов. Все лица женского пола, профессионалы голоса в возрасте от 40 до 52 ( $38 \pm 9$ ) лет. Дебют заболевания пришелся на возраст от 16 до 49 ( $36 \pm 12$ ) лет.

При видеоэндоларингостробоскопическом исследовании у 6 (35%) пациенток диагностировали функциональную

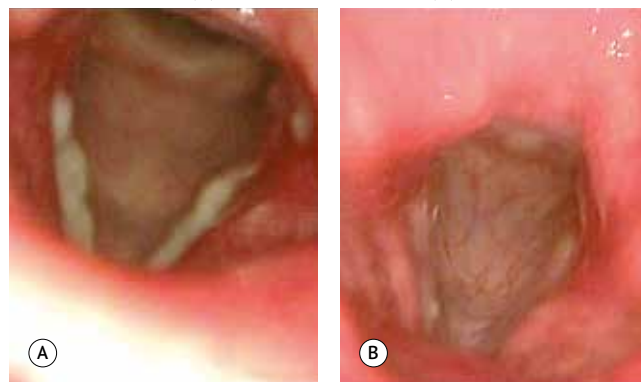
● **Рисунок 2.** Гранулематоз Вегенера, хронический рубцовый (циркулярный) стеноз подскладкового отдела гортани: вытянутый овал по всей длине (А) и круглое отверстие в задней трети (В)

● **Figure 2.** Wegener's granulomatosis, chronic cicatricial (circular) stenosis of the subglottic larynx: an elongated oval along the entire length (A) and a round hole in the posterior third (B)



● **Рисунок 3.** Гранулематоз Вегенера, некротический ларингит: до лечения (А) и после лечения (В)

● **Figure 3.** Wegener's granulomatosis, necrotic laryngitis: before treatment (A) and after treatment (B)



дисфонию по гипотонусному типу, у 3 (18%) – мягкие узелки голосовых складок, вызванные перегрузкой голосового аппарата, и еще у 8 (47%) пациенток – бамбуковые или ревматоидные узелки.

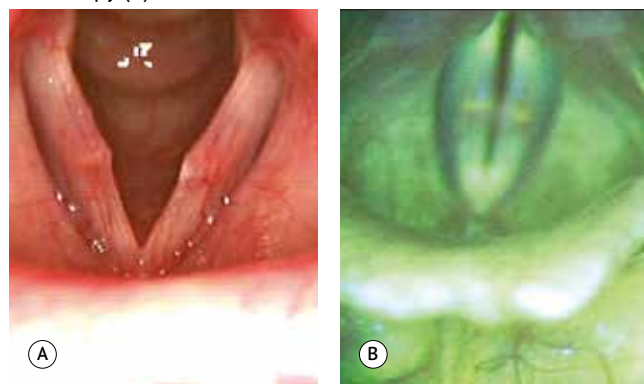
Клинически мягкие узелки голосовых складок имели вид отежных двусторонних образований, которые располагались в узловых точках на медиальном крае голосовых складок. Фонационная щель в форме песочных часов. Колебания голосовых складок симметричные, регулярные, слизистая волна хорошо выражена.

Иную клиническую картину имели бамбуковые узелки голосовых складок. Они выглядели как поперечные образования желтого цвета в толще голосовых складок. У 3 пациенток выявлена односторонняя локализация бамбуковых узелков в средней трети голосовых складок. У 4 больных имели симметричное расположение также в средней трети обеих голосовых складок (рис. 4). Еще у одного пациента выявлены по 2 включения в каждую голосовую складку, т. е. 4 поперечных образования, которые напоминали бамбуковые веточки (рис. 5).

Анализ результатов видеоэндоларингостробоскопии показал, что у всех пациентов колебания были асимметричные, нерегулярные, слизистая волна останавливалась

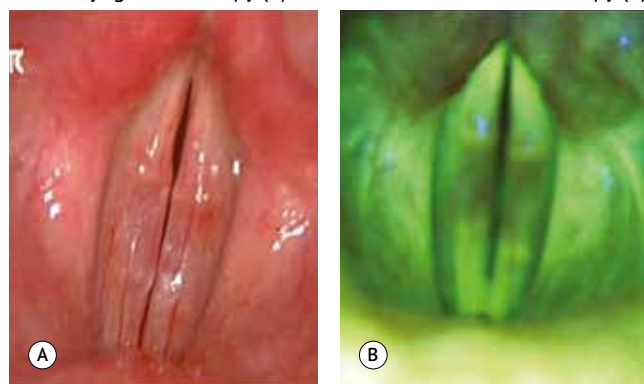
● **Рисунок 4.** Ревматоидный артрит, бамбуковые узелки голосовых складок: видеоларингостробоскопия (А) и аутофлюоресцентная эндоскопия (В)

● **Figure 4.** Rheumatoid arthritis, bamboo nodules of the vocal folds: videolaryngostroboscopy (A) and autofluorescence endoscopy (B)



● **Рисунок 5.** Ревматоидный артрит, бамбуковые веточки голосовых складок: видеоларингостробоскопия (А) и аутофлюоресцентная эндоскопия (В)

● **Figure 5.** Rheumatoid arthritis, bamboo twigs of vocal folds: videolaryngostroboscopy (A) and autofluorescence endoscopy (B)



на узелках или отсутствовала. Форма голосовой щели варьировала от широкой линейной до щели в форме песочных часов. При аутофлюоресцентной эндоскопии определяли желтые поперечные образования одной или обеих голосовых складок.

В результате проведенного исследования мы пришли к выводу о том, что для профессионалов голоса, страдающих ревматоидным артритом, характерны как традиционные заболевания гортани, обусловленные акустической травмой (функциональная гипотонусная дисфония и узелки голосовых складок), так и специфические проявления аутоиммунных заболеваний, такие как бамбуковые узелки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АРЗ являются системным процессом, который локализуется во многих органах и системах, в т. ч. гортани. Жалобы на нарушение голосовой функции у пациентов с данной патологией требуют очень внимательного эндоскопического изучения гортани. В проведенном нами исследовании 31 (100%) пациента с АРЗ подавляющее большинство составили женщины молодого возраста, что соответствовало литературным данным. Распределение заболеваний гортани по нозологическим формам было следующим. Самыми многочисленными оказались группы с функциональной дисфонией по гипотонусному типу и бамбуковыми узелками – 10 (32%) и 8 (26%) пациентов соответственно. Хронические стенозы гортани диагностировали у 5 (16%), а хронический катаральный ларингит и мягкие узелки голосовых складок у 3 (9,5%) человек в каждой группе соответственно. Наименьшее количество пациентов страдало язвенно-некротическими процессами в гортани и глотке – 2 (7%).

Таким образом, изменения гортани при АРЗ могут иметь как специфические проявления, так и неспецифические. Последние связаны с форсированной манерой голосообразования, голосовыми перегрузками голосового аппарата, ГЭРБ, возрастными изменениями. К ним относят функциональную дисфонию по гипотонусному типу, хронический катаральный ларингит, мягкие узелки голосовых складок. Специфическими для пациентов с АРЗ были бамбуковые узелки голосовых складок, язвенно-некротические заболевания, хронические стенозы гортани. Следует отметить, что бамбуковые узелки, язвенно-некротический фаринголарингит, некротический ларингит следует расценивать как патогномоничные для данной группы больных. Они не описаны в литературе для других заболеваний. Хронический инфильтративный и рубцовый стеноз гортани может встречаться при склероме, туберкулезе, амилоидозе, ятрогенных травмах и т. д. Он не является патогномоничным для АРЗ.

Постановка диагноза заболеваний гортани у пациентов с АРЗ возможна только после тщательного клинко-эндоскопического исследования.

Поступила / Received 04.09.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2023  
Принята в печать / Accepted 20.09.2023

## Список литературы / References

- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;70(2):169–182. <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i2.1310>. Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized therapy. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(2):169–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i2.1310>.
- Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32–39. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-revmaticheskikh-zabolevaniy-v-rossii>. Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32–39. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-revmaticheskikh-zabolevaniy-v-rossii>.
- Дайхес НА, Котельникова НМ, Осипенко ЕВ, Михалева ИА, Кривых ЮС. Лечение нарушений голоса у пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. *Российская оториноларингология*. 2020;19(1):25–36. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-25-36>. Daikhes NA, Kotelnikova NM, Osipenko EV, Mikhalevskaya IA, Krivykh YuS. The treatment of voice disorders in the patients with autoimmune rheumatic diseases. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(1):25–36. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-25-36>.
- Cutolo M, Kitaz GD, van Riel PL. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):479–488. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.08.004>.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
- Van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):174–187. <https://doi.org/10.1016/j.bberh.2018.10.005>.
- Beirith SC, Ikino CM, Pereira IA. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(2):233–238. <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130040>.
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Каратеев ДЕ, Мазуров ВИ, Амирджанова ВН, Белов БС и др. *Ревматоидный артрит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 71 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250\\_2?ysclid=lmab7kumuj270463939](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250_2?ysclid=lmab7kumuj270463939).
- Мустафаев ДМ, Егоров ВИ. Поражение гортани при ревматоидном артрите. *Российская оториноларингология*. 2016;5(5):59–64. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-5-59-64>. Mustafaev DM, Egorov VI. Larynx lesions in rheumatoid arthritis. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2016;5(5):59–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-5-59-64>.
- Kirgezen T, Sünter AV, Yiğit Ö, Araz Server E, Aytekin E, Akar N. Influence Disease Activity on Voice and Laryngeal Findings of Rheumatoid Arthritis Patients. *J Voice*. 2020;34(3):451–455. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2018.10.009>.
- Roy N, Tanner K, Merrill RM, Wright C, Miller KL, Kendall KA. Descriptive Epidemiology of Voice Disorders in Rheumatoid Arthritis: Prevalence, Risk Factors, and Quality of Life Burden. *J Voice*. 2016;30(1):74–87. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2015.02.011>.
- Hackenberg S, Kraus F, Scherzad A. Rare Diseases of Larynx, Trachea and Thyroid. *Laryngorhinolaryngologie*. 2021;100(01):31–36. <https://doi.org/10.1055/a-1337-5703>.
- Kumai Y, Murakami D, Masuda M, Yumoto E. Arytenoid adduction to treat impaired adduction of the vocal fold due to rheumatoid arthritis. *Auris Nasus Larynx*. 2007;34(4):545–548. <https://doi.org/10.1016/j.janl.2007.03.011>.
- Dehghan M, Ahmadi A, Yousefghahari B, Kiakojouri K, Gholinia H. Effects of Rheumatoid Arthritis on the Larynx. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2020;32(110):147–153. <https://doi.org/10.22038/ijorl.2020.43213.2418>.
- Koszytka-Hojna B, Moskal D, Kuryliszyn-Moskal A. Parameters of the assessment of voice quality and clinical manifestation of rheumatoid arthritis. *Adv Med Sci*. 2015;60(2):321–328. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.06.004>.
- Gómez-Puerta JA, Cisternas A, Hernández MV, Ruiz-Esquivé V, Vilaseca I, Sanmartí R. Laryngeal assessment by videolaryngostroboscopy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Clin*. 2014;10(1):32–36. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.04.006>.
- Степанова ЮЕ, Готовыхина ТВ, Корень ЕЕ. Патология гортани при ревматических заболеваниях. В: *Материалы XIX съезда оториноларингологов России. Казань, 12–15 апреля 2016 г.* СПб.: Полифорум; 2016. С. 629–630. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28492486>.
- Raven RW, Weber FP, Price LW. The necrobiotic nodules of rheumatoid arthritis: case in which the scalp, abdominal wall (involving striped muscle), larynx, pericardium (involving myocardium), pleurae (involving lungs) and peritoneum were affected. *Ann Rheum Dis*. 1948;7(2):63–75. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18623779/>.
- Hosako Y, Nakamura M, Tayama N, Mizuno M, Matsunaga A, Niimi S et al. Laryngeal involvements in systemic lupus erythematosus. A Case Report. *Larynx Jpn*. 1993;5(2):171–175. <https://doi.org/10.5426/larynx1989.5.2.171>.
- Murano E, Hosako-Naito Y, Tayama N, Oka T, Miyaji M, Kumada M, Niimi S. Bamboo node: primary vocal fold lesion as evidence of autoimmune disease. *J Voice*. 2001;15(3):441–450. [https://doi.org/10.1016/S0892-1997\(01\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S0892-1997(01)00044-3).
- Oker N, Julien-Laferrrière A, Herman P, Chevaillier G. Bamboo Nodes on a Series of 15 Patients: Vocal Fold Lesion as a Sign of Autoimmune Disease and Microphonotraum. *J Voice*. 2019;33(3):357–362. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2017.11.001>.
- Todic J, Schweizer V, Leuchter I. Bamboo Nodes of Vocal Folds: A Description of 10 Cases and Review of the Literature. *Folia Phoniatr Logop*. 2018;70(1):1–7. <https://doi.org/10.1159/000487925>.
- Fan Y, Chen X. Bamboo nodes of the vocal cords. *CMAJ*. 2017;189(15):572. <https://doi.org/10.1503/cmaj.160460>.
- Kim M, Sadoughi B. The Voice of Autoimmunity: Antisynthetase Syndrome Manifesting as Vocal Fold Bamboo Nodes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2018;127(2):128–130. <https://doi.org/10.1177/0003489417748331>.
- Schwemmler C, Kreipe HH, Witte T, Ptok M. Bamboo nodes associated with mixed connective tissue disease as a cause of hoarseness. *Rheumatol Int*. 2013;33(3):777–781. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2214-2>.
- Hanai S, Sato T, Akiyama Y, Nagatani K, Nagashima T, Iwamoto M et al. Unilateral bamboo node of the vocal fold associated with anti-SS-A and anti-SS-B antibody. *Auris Nasus Larynx*. 2020;47(4):706–710. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2019.07.003>.
- Lagos AE, García-Huidobro FG, León NI, Napolitano CA, Badía PI. Bamboo Nodes as an Autoimmune Disease Laryngeal Manifestation. Case Series. *J Voice*. 2023;37(4):636.e1–636.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2021.02.020>.
- Villalobos-Sánchez L, Bachiller-Corral J, Yeguas-Ramírez L. Bamboo nodes as evidence of mixed connective tissue disease. *Joint Bone Spine*. 2019;86(5):645–646. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.12.009>.
- Воробьева ИС, Сепреев ММ. «Бамбуковые узелки» голосовых складок как причина дисфонии при синдроме Чарджа-Стросса (собственное наблюдение). В: *Материалы XIX съезда оториноларингологов России. Казань, 12–15 апреля 2016 г.* СПб.: Полифорум; 2016. С. 573–574. Режим доступа: [https://www.kazan2016.ent-congress.ru/materials\\_xix\\_congress.html](https://www.kazan2016.ent-congress.ru/materials_xix_congress.html).
- Schwemmler C, Ptok M. Bamboo nodes as a cause of juvenile dysphonia. *Klin Padiatr*. 2012;224(7):468–469. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1312608>.
- Осипенко ЕВ, Котельникова НМ. Аутоиммунные ревматические заболевания и патология гортани. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(5):80–84. <https://doi.org/10.17116/otorino201782580-84>. Osipenko EV, Kotelnikova NM. The autoimmune rheumatic disease and laryngeal pathology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;82(5):80–84. <https://doi.org/10.17116/otorino201782580-84>.
- Wu H, Gao Z. Immunofluorescence of vocal fold bamboo nodes. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146(3):510–511. <https://doi.org/10.1177/0194599811425893>.
- Reiter R, Brosch S, Smith E, Froboese N, Barth TF, Pickhard A. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mit Manifestation in Larynx. *Laryngorhinology*. 2015;94(3):189–195. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398672>.
- Осипенко ЕВ, Котельникова НМ, Исаева МЛ. Бамбуковые узелки голосовых складок. В: Кротов ЮА, Нестерова КИ (ред.). *Современные технологии в диагностике и лечении патологии гортани и смежных дисциплин: сборник статей межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 40-летию Омского фониатрического центра, Омск, 7–8 апреля 2016 г.* Издательство: Омский государственный медицинский университет; 2016. С. 54–56. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26221767>.
- Li L, Saigusa H, Nakazawa Y, Nakamura T, Komachi T, Yamaguchi S et al. A Pathological Study of Bamboo Nodule of the Vocal Fold. *J Voice*. 2010;24(6):738–741. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2009.06.003>.
- Hosako Y, Nakamura N, Tayama N, Matsunaga A, Niimi S, Hirose H. Laryngeal involvements in systemic lupus erythematosus. *Larynx Japan*. 1993;5(5):171–175. Available at: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/larynx1989/5/2/5\\_171/\\_article-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/larynx1989/5/2/5_171/_article-char/ja/).
- Wojciechowska J, Krajewski W, Krajewski P, Kręcki T. Granulomatosis with polyangiitis in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2016;9(1):8–13. <https://doi.org/10.21053/ceo.2016.9.1.8>.
- Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):13–21. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/algoritm-diagnostiki-sistemnykh-vaskulitov-assotsiirovannyh-s-antineytrofilnymi-tsitoplazmaticheskimi-antitelami>.
- Beketova TV. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2018;90(5):13–21. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/>

- algoritmi-diagnostiki-sistemnyh-vaskulitov-assotsiirovannyh-s-antitneytrofilnymi-tsitoplazmaticheskimi-antitelami.
39. Massa M, Emery NC, Bosio M, Finn BC, Bruetman JE, Young P. Subglottic tracheal stenosis in Wegener disease. Report of two cases. *Rev Med Chil*. 2014;142(3):382–385. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000300014>.
  40. Степанова ЮЕ, Корень ЕЕ, Готовяхина ТВ. Клинико-диагностический алгоритм работы врача-оториноларинголога с профессионалами голоса. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):116–123. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-diagnosticheskiy-algoritm-raboty-vracha-otorinolaringologa-s-professionalami-golosa>.  
Stepanova YuE, Koren' EE, Gotovyakhina TV. Clinical and diagnostic algorithm for otorhinolaryngologist's work with voice professionals. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(1):116–123. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-diagnosticheskiy-algoritm-raboty-vracha-otorinolaringologa-s-professionalami-golosa>.
  41. Степанова ЮЕ, Швалев НВ. *Применение видеостробоскопии для диагностики, лечения функциональных и органических заболеваний гортани: пособие для врачей*. СПб.; 2000. 23 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41216489>.
  42. Степанова ЮЕ, Готовяхина ТВ, Махоткина НН. Важность своевременной диагностики заболеваний гортани при первичном осмотре врачом-оториноларингологом. *Медицинский совет*. 2018;(20):58–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-58-64>.  
Stepanova YuE, Gotovyakhina TV, Makhotkina NN. Importance of timely diagnosis of diseases of the larynx during initial examination performed by an otorhinolaryngologist. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(20):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-58-64>.
  43. Степанова ЮЕ, Артюшкин СА, Готовяхина ТВ. *Заболевания гортани у лиц голосоречевых профессий*. СПб.; 2018. 84 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34873339>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.Е. Степанова  
 Концепция и дизайн исследования – Ю.Е. Степанова  
 Написание текста – Ю.Е. Степанова  
 Сбор и обработка материала – Ю.Е. Степанова, Е.Е. Корень  
 Обзор литературы – Ю.Е. Степанова, Е.Е. Корень  
 Перевод на английский язык – Е.Е. Корень  
 Анализ материала – Ю.Е. Степанова  
 Статистическая обработка – Ю.Е. Степанова  
 Редактирование – Ю.Е. Степанова  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.Е. Степанова

### Contribution of authors:

Concept of the article – Julia E. Stepanova  
 Study concept and design – Julia E. Stepanova  
 Text development – Julia E. Stepanova  
 Collection and processing of material – Julia E. Stepanova, Elena E. Koren  
 Literature review – Julia E. Stepanova, Elena E. Koren  
 Translation into English – Elena E. Koren  
 Material analysis – Julia E. Stepanova  
 Statistical processing – Julia E. Stepanova  
 Editing – Julia E. Stepanova  
 Approval of the final version of the article – Julia E. Stepanova

### Информация об авторах:

**Степанова Юлия Евгеньевна**, д.м.н., доцент, заведующий отделом патофизиологии голоса и речи, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; [julia.stepanov@yandex.ru](mailto:julia.stepanov@yandex.ru)  
**Корень Елена Евгеньевна**, научный сотрудник отдела патофизиологии голоса и речи, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; [ekoren@yandex.ru](mailto:ekoren@yandex.ru)

### Information about the authors:

**Julia E. Stepanova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Voice and Speech Pathophysiology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; [julia.stepanov@yandex.ru](mailto:julia.stepanov@yandex.ru)  
**Elena E. Koren**, Research Officer of the Department of Voice and Speech Pathophysiology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; [ekoren@yandex.ru](mailto:ekoren@yandex.ru)

# Определение узнаваемости запахов у населения регионов Российской Федерации: кросс-секционное исследование

Г.В. Лебедева<sup>1✉</sup>, gde12@yandex.ru, М.В. Свистушкин<sup>1</sup>, Л.В. Селезнева<sup>1</sup>, Е.В. Алексеенко<sup>2</sup>, И.А. Кирш<sup>2</sup>, С.В. Морозова<sup>1</sup>, В.М. Свистушкин<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

## Резюме

**Введение.** Необходимым условием адекватной диагностики обонятельных нарушений является соответствие используемых в тестах запахов социокультурным особенностям населения, идентифицируемые ароматизаторы должны быть хорошо узнаваемы. Применение неадаптированных тестов искажает результаты и приводит к ложной диагностике патологии у человека с нормальным обонянием.

**Цель.** Определить узнаваемость запахов в различных регионах Российской Федерации.

**Материалы и методы.** В исследовании приняло участие 3000 человек из 8 федеральных округов РФ. Использовался опросник, основанный на шкале Лайкерта. Испытуемые оценивали свой уровень знакомства с каждым запахом из предложенного списка, присвоив ему балл от 1 до 5. Всего в опроснике было перечислено 100 наименований, включая 16 наименований пахучих веществ, стандартного набора 3-го этапа (оценка способности идентификации) Sniffin' Sticks Test, 40 названий ароматов психофизического теста университета Пенсильвании (UPSIT) и 44 запаха, встречающихся в повседневной жизни населения нашей страны.

**Результаты.** На первых 25 позициях самых узнаваемых запахов в порядке убывания находятся: 1) кофе; 2) апельсин; 3) чеснок; 4) хлорка; 5) мята; 6) табачный дым; 7) бензин; 8) мандарин; 9) лимон; 10) дым от костра; 11) лук; 12) клубника; 13) яблоко; 14) спирт; 15) рыба; 16) скошенная трава; 17) шоколад; 18) ацетон; 19) банан; 20) горячий хлеб; 21) роза; 22) сирень; 23) дыня; 24) арбуз; 25) огурец. Из 16 запахов 3-го этапа идентификации стандартного набора Sniffin' Sticks Test – 43,75% входят в первые 16 позиций узнаваемых запахов российского рейтинга, а из 40 запахов обонятельного теста UPSIT – 52,5%.

**Выводы.** Данное исследование показало, какие запахи являются хорошо узнаваемыми населением России, и подтвердило, что культурная адаптация является необходимой процедурой перед рутинным использованием обонятельных тестов.

**Ключевые слова:** нарушения обоняния, диагностика обонятельной способности, одорант, психофизические тесты, Sniffin' Sticks Test, UPSIT

**Для цитирования:** Лебедева ГВ, Свистушкин МВ, Селезнева ЛВ, Алексеенко ЕВ, Кирш ИА, Морозова СВ, Свистушкин ВМ. Определение узнаваемости запахов у населения регионов Российской Федерации: кросс-секционное исследование. *Медицинский совет.* 2023;17(19):180–188. <https://doi.org/10.21518/ms2023-373>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Odors determination among the population of the regions of the Russian Federation: Cross-sectional study

Gaya V. Lebedeva<sup>1✉</sup>, gde12@yandex.ru, Mikhail V. Svistushkin<sup>1</sup>, Liliya V. Selezneva<sup>1</sup>, Elena V. Alekseenko<sup>2</sup>, Irina A. Kirsch<sup>2</sup>, Svetlana V. Morozova<sup>1</sup>, Valeriy M. Svistushkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Russian Biotechnological University, 11, Volokolamsk Highway, Moscow, 125080, Russia

## Abstract

**Introduction.** Currently, the main way to assess olfactory disorders is olfactory tests. A necessary condition for adequate diagnosis is that the odors used in tests correspond to the sociocultural characteristics of the population; the identified flavors must be well recognizable. The use of unadapted tests distorts the results and leads to a false diagnosis of the pathology in a person with a normal sense of smell. The research for identification of the most known odors is an important stage in validation of the existing tests and in the development of new ones.

**Aim.** Determination odors in various regions of the Russian Federation.

**Materials and methods:** 3000 people from 8 federal districts of the Russian Federation took part in the study. This study was conducted using a questionnaire based on a Likert scale. The subject was required to assess his level of familiarity with each odor from the proposed list, assigning it a score from 1 to 5. In total, the questionnaire listed 100 names, including

16 names of odors, the standard set of the 3<sup>rd</sup> stage (assessment of identification ability) Sniffin' Sticks Test, 40 names of odorants of the University of Pennsylvania Psychophysical Test (UPSIT) and 44 odors found in the everyday life of the population of our country.

**Results.** In the first 25 positions of the most recognizable smells, in descending order, there are: 1) coffee; 2) orange; 3) garlic; 4) bleach; 5) mint; 6) tobacco smoke; 7) gasoline; 8) tangerine; 9) lemon; 10) smoke from a fire; 11) onion; 12) strawberry; 13) apple; 14) alcohol; 15) fish; 16) mown grass; 17) chocolate; 18) acetone; 19) banana; 20) hot bread; 21) rose; 22) lilac; 23) melon; 24) watermelon; 25) cucumber. Among the 16 odors of the 3<sup>rd</sup> stage of identification of the standard set "Sniffin' Sticks Test" – 43.75% are included in the first 16 positions of recognizable odors of the Russian rating, and among the 40 odors of the UPSIT olfactory test – 52.5%.

**Conclusions:** This study showed which odors are well recognized by the Russian population and confirmed that cultural adaptation as a necessary procedure before routine use of olfactory tests.

**Keywords:** olfactory disorders, diagnostics of olfactory ability, odorant, psychophysical tests, Sniffin' Sticks Test, UPSIT

**For citation:** Lebedeva GV, Svistushkin MV, Selezneva LV, Alekseenko EV, Kirsch IA, Morozova SV, Svistushkin VM. Odors determination among the population of the regions of the Russian Federation: cross-sectional study. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(19):180–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-373>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Способность различать запахи является неотъемлемой частью жизни человека. Расстройства обоняния влияют на эмоциональное и физическое благополучие, питание, способность обнаружить опасность в окружающей среде, качество жизни [1–5]. Распространенность различных нарушений обоняния среди людей по всему миру достигает около 20% [6].

Пандемия, вызванная коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 в 2019 г., привлекла особое внимание к проблеме диагностики и реабилитации нарушения обоняния. Возникла острая необходимость не только в разработке подходящей тактики лечения, но и в усовершенствовании диагностики нарушений обоняния [7–9].

Существует множество различных психофизических тестов для субъективной оценки обонятельной функции [10]. Субъективная оценка обоняния включает в себя оценку пороговой способности обоняния, а также способности дифференцировать и идентифицировать запах [11].

Примером таких тестов являются UPSIT (The University of Pennsylvania Smell Identification Test) (США) [10], Smell Diskettes Test (Швейцария) [12], BAST – 24 (Barcelona Smell Test – 24) (Испания) [13] и другие.

Самым распространенным среди них является – UPSIT (The University of Pennsylvania Smell Identification Test, США). Тест представлен в виде 4 брошюр по 10 страниц в каждой. На каждой странице находится микрокапсулированный одорант и предложенные к нему 4 варианта ответов. Однако с помощью этого теста можно оценить только одну характеристику, а именно способность идентифицировать аромат. В связи с этим другими странами были разработаны тесты, охватывающие сразу несколько способностей, – Barcelona Smell Test (BAST-24) (Испания) и Sniffin' Sticks Test (Германия).

Наиболее широкую популярность из них в использовании по всему миру получил Sniffin' Sticks Test [14–18]. Данный психофизический тест включает в себя 3 этапа: оценку пороговой способности, оценку способности дифференцировать и идентифицировать одорант. Тест

представлен набором из фломастеров, в каждом из которых содержится ароматическая отдушка. На первом этапе определяется пороговая способность обоняния. Задача пациента определить, в каком фломастере из представленных 3 содержится отдушка. На втором этапе происходит оценка способности дифференцировать запах. Заключительным этапом производится оценка способности идентифицировать аромат.

Необходимым условием адекватной диагностики olfactory нарушений с использованием подобных тест-систем является соответствие набора используемых ароматизаторов социокультурным особенностям населения, идентифицируемые запахи должны быть хорошо узнаваемы. Применение неадаптированного теста может диагностировать наличие гипосмии у человека с нормальным обонянием [19]. Так, в Африке были проведены исследования, по результатам которых выявлено, что культурные факторы влияют на результаты идентификации пахучих веществ. Такие ароматические вещества, как анис, скипидар, корица, гвоздика оказались не знакомыми населению, находящемуся к югу от Сахары и поэтому показали плохие результаты после проведения этапа идентификации [20]. Аналогичные исследования были проведены в других странах: Португалия [21], Британия [22], Турция [23], Дания [24], Австралия [25], Испания [13], Иран [26], страны Азии [27] и др. Результаты проведенных исследований также показали, что культурные аспекты, частота взаимодействия с конкретным запахом, употребление в пищу определенных продуктов питания, влияют на итоги третьего этапа исследования Sniffin' Sticks Test.

В настоящее время в нашей стране отсутствуют обонятельные тесты, имеющие лицензию для медицинского применения. Россия обладает очень большой протяженностью с запада на восток, располагается практически во всех климатических поясах, что объясняет большое разнообразие в климате, флоре и фауне разных регионов. Также страна является многонациональным государством – на территории РФ проживает более 190 народов со своими традициями и культурными особенностями.

Ранее в РФ не проводилось исследований по оценке узнаваемости определенных запахов в повседневной жизни населения, проживающего в определенном регионе страны. В то же время такие данные могут быть востребованы при разработке отечественных диагностических систем оценки обоняния.

Вышесказанное обусловило **цель** нашего исследования – стратификация узнаваемости одорантов в различных регионах РФ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании приняло участие 3000 человек из 8 федеральных округов РФ: Центральный, Северо-Западный, Южный, Северо-Кавказский, Приволжский, Уральский, Сибирский, Дальневосточный. Критерии включения: проживание на территории любого города России, возраст от 18 лет и старше. Критерии исключения: наличие жалоб на снижение, изменение обоняния, затруднение носового дыхания, заложенность и выделения из носа, когнитивные, неврологические и психиатрические расстройства.

Данное исследование проводилось с использованием опросника, основанного на шкале Лайкерта. Шкала Лайкерта – это психометрическая шкала, с помощью которой испытуемый оценивает степень своего согласия или несогласия с суждением [28]. Испытуемому было необходимо оценить свой уровень знакомства с каждым запахом из предложенного списка, присвоив ему определенный балл. В данной работе использовался 5-балльный вариант шкалы в диапазоне от 1 до 5, где 1 – запах неизвестен, а 5 – очень хорошо знаком. Всего в опроснике

было перечислено 100 наименований, включая 16 наименований пахучих веществ, стандартного набора 3-го этапа (оценка способности идентификации) Sniffin' Sticks Test, 40 названий ароматов психофизического теста университета Пенсильвании (UPSIT) и 44 запаха, встречающихся в повседневной жизни населения нашей страны. В опроснике запахи для каждого испытуемого были расположены в случайном порядке. Опрос проводился в двух вариантах: с помощью бумажной формы анкеты, разосланной в разные города России и на базе сервиса Google формы, где любой желающий мог поучаствовать в исследовании онлайн. В анкете также было необходимо указать город проживания, пол и возраст. Время на проведение опроса было не ограничено.

Всего в исследование были включены данные 3000 добровольцев из 76 городов 8 федеральных округов России:

- 359 человек – Дальневосточный федеральный округ,
- 364 человека – Южный федеральный округ,
- 389 человек – Приволжский федеральный округ,
- 374 человека – Северо-Западный федеральный округ,
- 385 человек – Северо-Кавказский федеральный округ,
- 373 человека – Сибирский федеральный округ,
- 369 человек – Уральский федеральный округ,
- 387 человек – Центральный федеральный округ (рис. 1).

Первичные результаты импортировались и обрабатывались в Microsoft Excel. Далее был проведен подсчет суммы баллов для каждого запаха, на основании которой составлен рейтинг узнаваемости. Такой анализ проведен как по всей совокупности результатов, так и отдельно для каждого региона. Первые 25 запахов с наибольшим рейтингом отнесены к хорошо

● **Рисунок 1.** Распределение респондентов по регионам Российской Федерации

● **Figure 1.** Distribution of respondents by regions of the Russian Federation



узнаваемым. Для объединенных результатов по всем регионам выполнен анализ соответствия набору запахов 3-го этапа Sniffin' Sticks Test и UPSIT. Данные представлены в виде столбчатых диаграмм, характеризующих верхний квартиль запахов в количестве 25, набравших наибольшее число баллов. Для удобства визуального восприятия на графиках сумма баллов была нормализована делением на 1000.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

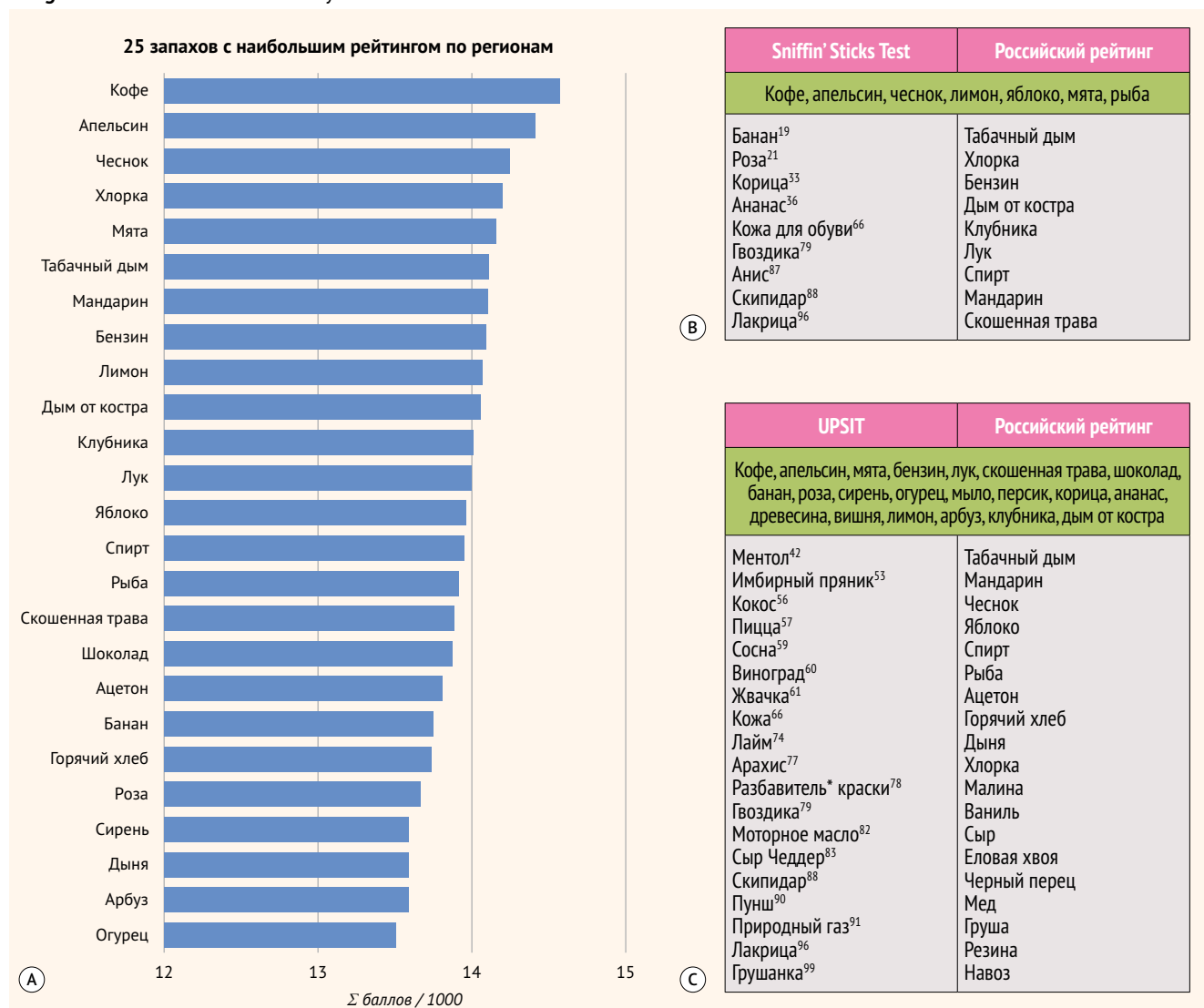
Результаты проведенного исследования показали, что в объединенных данных по всем регионам на первых 25 позициях самых узнаваемых запахов в порядке убывания находятся: 1) кофе; 2) апельсин; 3) чеснок; 4) хлорка; 5) мята; 6) табачный дым; 7) бензин; 8) мандарин; 9) лимон; 10) дым от костра; 11) лук; 12) клубника; 13) яблоко;

14) спирт; 15) рыба; 16) скошенная трава; 17) шоколад; 18) ацетон; 19) банан; 20) горячий хлеб; 21) роза; 22) сирень; 23) дыня; 24) арбуз; 25) огурец. На последних 10 позициях расположились – шафран, сандал, мускус, лемонграсс, жареный каштан, лакрица, конопля, пачули, иланг-иланг, амбра. Данные запахи набрали наименьшее количество баллов и являются неузнаваемыми в нашей стране (рис. 2).

При сравнении со стандартными наборами идентификации ароматов распространенных зарубежных тестов выявлено, что из 16 запахов 3-го этапа идентификации Sniffin' Sticks Test только 7 ароматов входят в первые 16 позиций сформированного российского рейтинга: кофе, апельсин, чеснок, мята, лимон, яблоко, рыба. Данное количество составляет 43,75% от стандартного набора Sniffin' Sticks Test. Три запаха – корица, ананас, кожа для обуви, включенные в данный тест, – заняли позиции ниже

● **Рисунок 2.** Результаты проведенного исследования

● **Figure 2.** The results of the study



Примечание. А – запахи с наибольшим рейтингом узнаваемости (верхний квартиль, 25 позиций) по всем регионам РФ; В – общие (выделение зеленым) и различающиеся запахи российского рейтинга с 3-м этапом идентификации Sniffin' Sticks Test; С – общие (выделение зеленым) и различающиеся запахи российского рейтинга с тестом UPSIT.

Верхние индексы – позиция в российском рейтинге.

\* Оригинальный перевод в русскоязычной версии.

верхнего квартиля наиболее узнаваемых ароматов российского рейтинга (первые 25 ароматов). Следует отметить, что 4 запаха, предлагаемых для определения в тестах Sniffin' Sticks (гвоздика, анис, скипидар, лакрица), в полученном российском рейтинге находятся ниже 75-й позиции, что говорит об их самой низкой узнаваемости.

Из 40 запахов обонятельного теста UPSIT, только 21 (52,5%) оказались на первых 40 позициях рейтинга самых узнаваемых запахов по России: кофе, апельсин, дым от костра, мята, скошенная трава, банан, клубника, лимон, бензин, лук, шоколад, арбуз, персик, ананас, вишня, корица, сирень, мыло, древесина, роза, огурец. Десять запахов данного теста: арахис, гвоздика, моторное масло, сыр чеддер, лайм, природный газ, пунш, скипидар, лакрица, грушанка оказались наименее узнаваемы и находятся в нижнем квартиле (после 75 позиции) российского рейтинга (рис. 2).

Исследование с разделением по федеральным округам РФ показало, что ароматы апельсина, кофе, чеснока, лука, мяты, хлорки, спирта, яблока, лимона, скошенной травы являются хорошо узнаваемыми во всех 8 округах (входят в верхний квартиль – первые 25 позиций рейтинга), такие запахи, как табачный дым, ацетон, бензин, дым от костра, клубника, рыба, банан, роза хорошо узнаваемы в 7 из 8 федеральных округов. В то же время 11 одорантов находятся в верхних 25 позициях только в одном (аммиак, кола (напиток), огурец, черемуха, груша) или двух округах (еловая хвоя, корица, мед, грейпфрут, ананас, черный перец). Графическое расположение одорантов верхнего квартиля в федеральных округах РФ представлено на рис. 3.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка новых обонятельных тестов либо валидизация существующих для использования в целях диагностики нарушений обоняния, контроля терапии, научных целях требует использования запахов, являющихся хорошо узнаваемыми населением. Культурная адаптация тестов для разных стран, а в ряде случаев и регионов одной страны является общепринятым способом необходимым для получения релевантных диагностических результатов. В то же время в медицинской практике на данный момент отсутствуют единые рекомендации в методологии данной процедуры. Подобные исследования были проведены в ряде стран. К примеру, в Иране культурная адаптация Sniffin' Sticks Test проходила в несколько этапов. На первом этапе 200 здоровых добровольцев оценивали 87 предложенных запахов с помощью 5-балльной шкалы Лайкерта для определения степени узнаваемости одоранта на территории Ирана. Результаты были представлены в виде процентной шкалы, где неузнаваемым являлся одорант, набравший <75%. На втором этапе, исходя из полученных результатов и имеющегося списка одорантов 3-го этапа Sniffin' Sticks Test, были отобраны 16 одорантов для 3-го этапа иранской версии обонятельного теста. Все запахи с низким уровнем узнаваемости, а именно

одоранты, набравшие <75% (анис, лакрица, гвоздика, скипидар), были заменены.

В Китае для создания собственной версии обонятельного теста исследование также включало несколько похожих этапов. Но для исследования использовалась 7-балльная шкала Лайкерта. Было предложено 105 одорантов, результаты были представлены также в виде процентной шкалы, где неузнаваемыми считались запахи, которые были неправильно идентифицированы >30% участников.

В Малайзии в культурной адаптации Sniffin' Sticks Test в оценке узнаваемости одорантов не использовалась шкала Лайкерта. В общей сложности было набрано 30 добровольцев, которым был предложен список одорантов 3-го этапа Sniffin' Sticks Test (42 позиции), из которого необходимо было назвать незнакомые запахи. Далее узнаваемость каждого элемента была выражена в процентах, одоранты, набравшие <70%, были заменены либо более понятными для населения терминами, либо схожим запахом. К примеру, термин «лакрица» был заменен на «jintan manis» (сладкий тмин), а запах скипидара был схож с запахом «pencair cat thinner» (разбавителя для краски), поэтому сам аромат был заменен. Таким образом, несмотря на различия в дизайне исследований, обязательным этапом культурной адаптации теста является отбор хорошо узнаваемых ароматов [29].

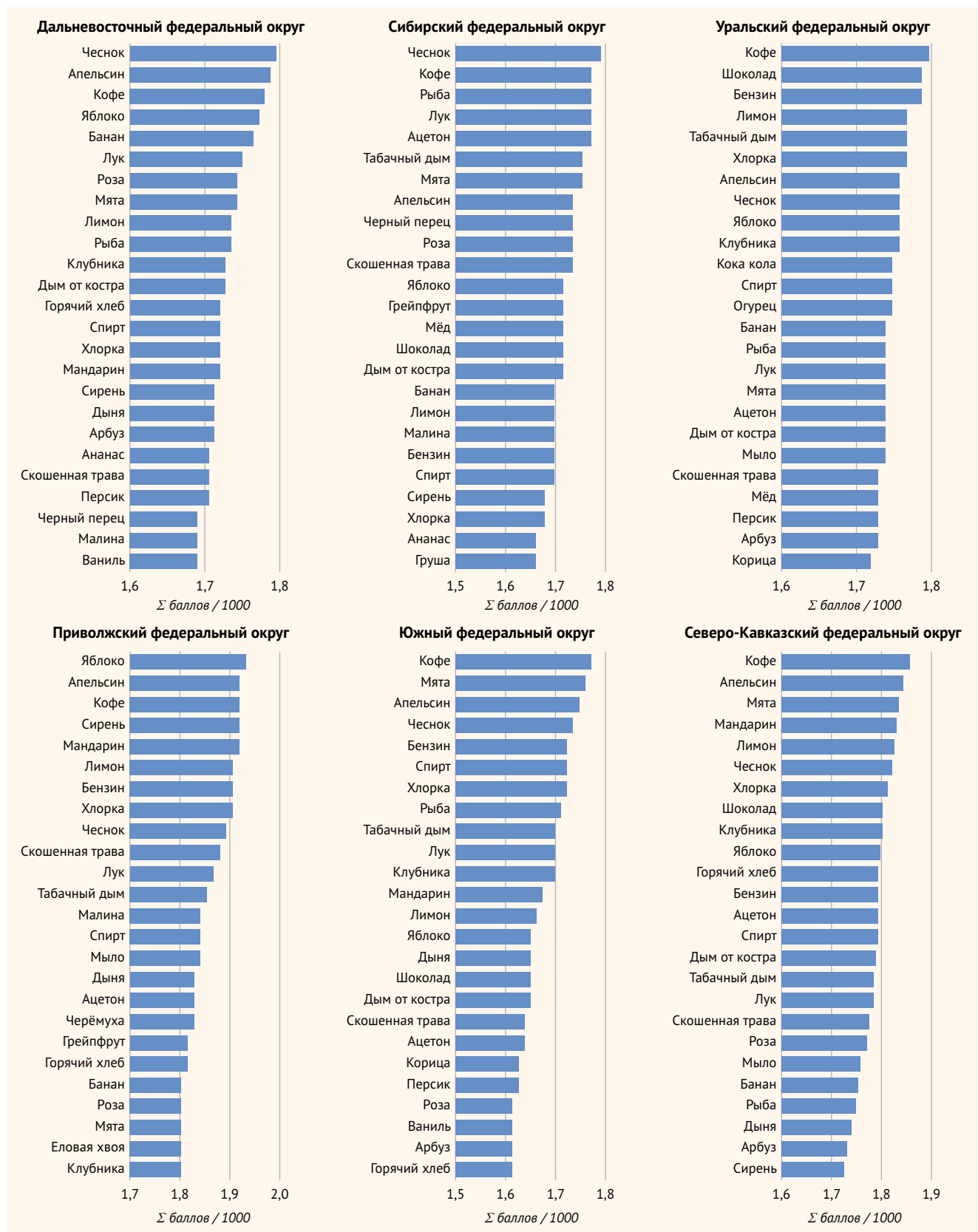
Стоит отметить, что на 3-м этапе Sniffin' Sticks Test и в тесте UPSIT пациенту необходимо идентифицировать аромат, выбрав из 4 предложенных вариантов ответа – дистракторов, указанных в опроснике, предназначенном для проведения исследования. Запахи, которые перечислены в опроснике в качестве вариантов ответа, также должны быть узнаваемы, поскольку это повышает коэффициент узнаваемости запаха, содержащегося в маркере. К примеру, исследование, проведенное в Южном Киву, показало, что такие одоранты, как лакрица, анис, корица, стали более узнаваемы после замены вариантов ответа, предложенных к каждому маркеру с запахом в опроснике. Аналогичные исследования были проведены в других странах.

Оценка узнаваемости запахов в России является достаточно сложной задачей ввиду многонациональности и расположения в нескольких географических зонах. В связи с этим мы использовали разделение выборки в соответствии с 8 федеральными округами РФ. Методом оценки служил опрос по 100 видам запахов с использованием 5-балльной шкалы Лайкерта, таким образом на память наименованию запаха присваивался ранг от неузнаваемого – «1» до очень хорошо узнаваемого – «5». Такой подход применялся при культурной адаптации обонятельных тестов в Иране и Китае. Стоит отметить, что Китай подразделяется так же на несколько провинций и участники исследования были из разных частей страны (север – 95 человек, центральная часть – 46, восточная – 70 и др.) [30].

В данной работе был выстроен рейтинг узнаваемости, объединенный по всем регионам и отдельно для каждого федерального округа. Анализ рейтингов показал, что 10 запахов хорошо узнаваемы (первые 25 позиций)

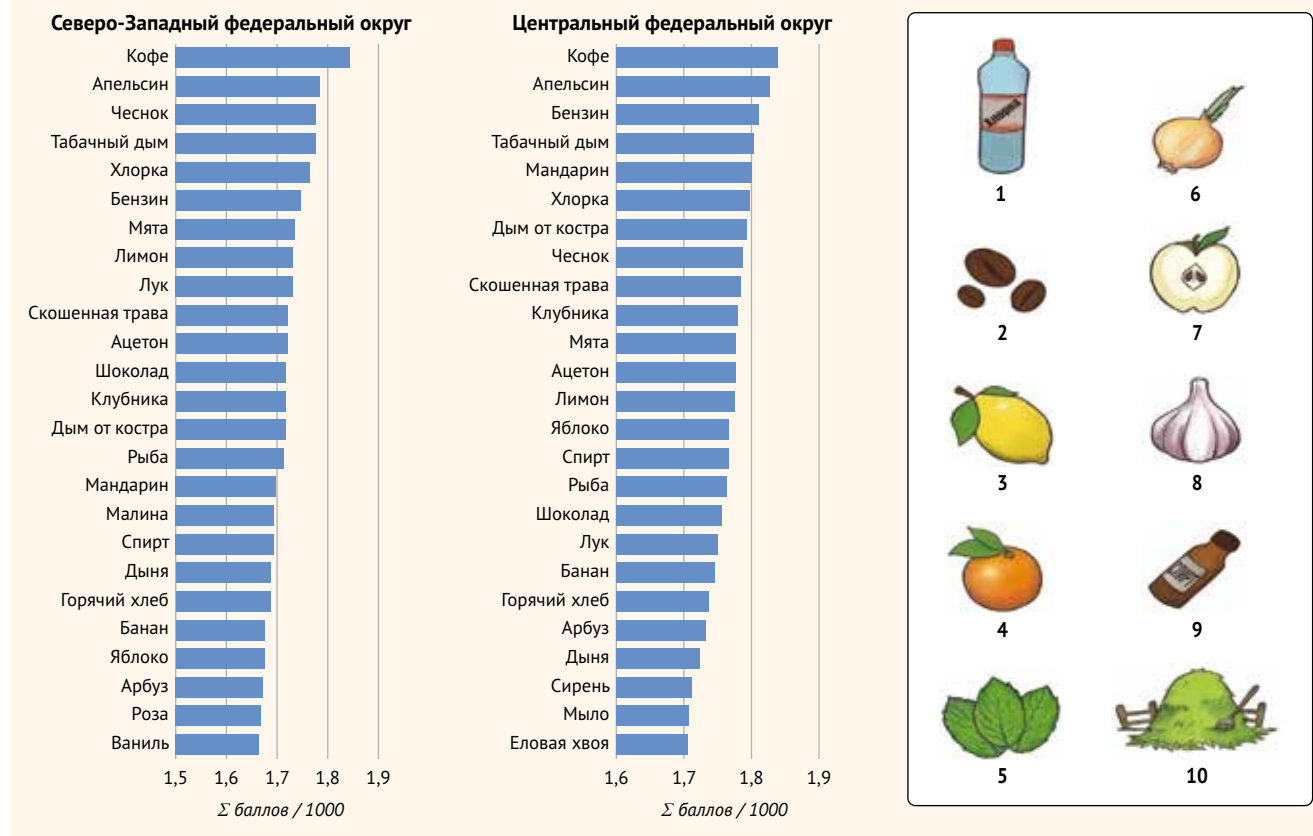
● **Рисунок 3.** График расположения одорантов верхнего квантиля (первые 25 наиболее узнаваемых запахов) в 8 федеральных округах РФ. Справа снизу – примеры объектов, отождествляемых с запахами, хорошо узнаваемыми во всех федеральных округах РФ

● **Figure 3.** A graph of the location of odorants of the upper quartile (the first 25 most recognizable odors) in 8 Federal districts of the Russian Federation. On the bottom right are examples of objects identified with odors that are well recognized in all Federal Districts of the Russian Federation



● **Рисунок 3 (окончание).** График расположения одорантов верхнего квартиля (первые 25 наиболее узнаваемых запахов) в 8 федеральных округах РФ. Справа снизу – примеры объектов, отождествляемых с запахами, хорошо узнаваемыми во всех федеральных округах РФ

● **Figure 3 (ending).** A graph of the location of odorants of the upper quartile (the first 25 most recognizable odors) in 8 Federal districts of the Russian Federation. On the bottom right are examples of objects identified with odors that are well recognized in all Federal Districts of the Russian Federation



во всех округах, 8 запахов – в семи из восьми округов. В то же время, 11 запахов хорошо узнаваемы только в одном или двух регионах. Запахи сирени и огурца, несмотря на то, что вошли в топ-25 одорантов в объединенном рейтинге, хорошо узнаваемы лишь в трёх и одном федеральном округе, соответственно.

При сравнении с запахами, используемыми в распространенных зарубежных тестах, 3-й этап (оценка способности идентификации) Sniffin' Sticks Test и теста университета Пенсильвании (UPSIT) получены существенные различия. Сравнение с данными тестами проводилось ввиду того, что это наиболее распространенные в мире варианты оценки обонятельной функции. Если рассматривать запахи Sniffin' Sticks Test и UPSIT как наиболее релевантные для идентификации населением, то 7 из 16 позиций Sniffin' Sticks Test не входят в 25 запахов, наиболее узнаваемых в России. Четыре из них находятся ниже 75-й позиции из 100. Для UPSIT этот показатель составляет 10 из 40 запахов. Таким образом, адекватность диагностики нарушений обоняния у населения России с помощью этих тестов со стандартным набором запахов без культурной адаптации может вызывать обоснованные сомнения. В то же время следует отметить, что данные выводы представляют собой относительную оценку,

поскольку объективная оценка чувствительности и специфичности теста может быть оценена только в хорошо спланированном клиническом исследовании, что на данный момент не представляется возможным ввиду отсутствия регистрации Sniffin' Sticks Test и UPSIT в России. При этом официальное использование UPSIT осуществляется в рамках многоцентровых клинических испытаний.

В настоящее время, несмотря на высокую потребность в клинической и научной практике, в Российской Федерации отсутствуют тесты для оценки обоняния, зарегистрированные в качестве изделий для медицинского применения и валидизированные для населения нашей страны. Результаты, полученные в данной работе, могут быть использованы как первый этап при разработке таких продуктов. На основании отобранных 25 запахов с наилучшей узнаваемостью для различных федеральных округов может производиться подбор релевантных ароматических композиций и соответствующих дистракторов варианта выбора. Учитывая, что в литературе отсутствуют единые рекомендации по количеству одорантов, необходимых для составления теста идентификации, в наборах может использоваться меньшее количество позиций, т. к. синтез стабильных химических композиций ряда запахов может представлять значительные трудности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование показало, какие запахи являются хорошо узнаваемыми населением России, и подтвердило, что культурная адаптация является необходимой процедурой перед рутинным использованием обонятельных тестов. Оценка узнаваемости запахов является обязательной при разработке обонятельных тестов, поскольку при отсутствии данного этапа обонятельный

тест не будет релевантен. На данный момент на территории Российской Федерации необходима не только разработка собственного обонятельного теста, но и валидация зарубежных аналогов, чтобы обеспечить адекватную и качественную диагностику обонятельных нарушений.



Поступила / Received 18.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2023

Принята в печать / Accepted 05.10.2023

## Список литературы / References

1. Cao Z, Yang A, D'Alaisio AA, Suarez L, Deming-Halverson S, Li C et al. Assessment of Self-reported Sense of Smell, Objective Testing, and Associated Factors in Middle-aged and Older Women. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;148(5):408–417. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2022.0069>.
2. Shih MC, Soler ZM, Germroth M, Snyder J, Nguyen SA, Schlosser RJ. Comparison of validated psychophysical olfactory tests and olfactory-specific quality of life. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022;12(11):1428–1431. <https://doi.org/10.1002/alr.23012>.
3. Zou LQ, Hummel T, Otte MS, Bitter T, Besser G, Mueller CA et al. Association between olfactory function and quality of life in patients with olfactory disorders: a multicenter study in over 760 participants. *Rhinology.* 2021;59(2):164–172. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.403>.
4. Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and Aging: A Mini-Review. *Gerontology.* 2015;61(6):485–490. <https://doi.org/10.1159/000381619>.
5. Liu DT, Prem B, Besser G, Renner B, Mueller CA. Olfactory-related Quality of Life Adjustments in Smell Loss during the Coronavirus-19 Pandemic. *Am J Rhinol Allergy.* 2022;36(2):253–260. <https://doi.org/10.1177/19458924211053118>.
6. Hummel T, Podlessek D. Clinical assessment of olfactory function. *Chemical Senses.* 2021;46:bjab053. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab053>.
7. Karamali K, Elliott M, Hopkins C. COVID-19 related olfactory dysfunction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;30(1):19–25. <https://doi.org/10.1097/MO0.0000000000000783>.
8. 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>.
9. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis – A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021;172:112752. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>.
10. Saltagi AK, Saltagi MZ, Nag AK, Wu AW, Higgins TS, Knisely A et al. Diagnosis of Anosmia and Hyposmia: A Systematic Review. *Allergy Rhinol.* 2021;12:215265672110265. <https://doi.org/10.1177/21526567211026568>.
11. Eibenstein A, Fioretti AB, Lena C, Rosati N, Amabile G, Fusetti M. Modern psychophysical tests to assess olfactory function. *Neurol Sci.* 2005;26(3):147–155. <https://doi.org/10.1007/s10072-005-0452-3>.
12. Simmen D, Briner HR, Hess K. Screeningtest des Geruchssinnes mit Riechdisketten. *Laryngorhinootologie.* 1999;78(3):125–130. <https://doi.org/10.1055/s-2007-996844>.
13. Gascón C, Santaolalla F, Martínez A, Sánchez Del Rey A. Usefulness of the BAST-24 smell and taste test in the study of diabetic patients: a new approach to the determination of renal function. *Acta Otolaryngol.* 2013;133(4):400–404. <https://doi.org/10.3109/00016489.2012.746471>.
14. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem Senses.* 1997;22(1):39–52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>.
15. Trentin S, Fraiman De Oliveira BS, Ferreira Felloni Borges Y, De Mello Rieder CR. Systematic review and meta-analysis of Sniffin Sticks Test performance in Parkinson's disease patients in different countries. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(3):1123–1145. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06970-8>.
16. Vandersteen C, Payne M, Dumas LE, Plonka A, D'Andréa G, Chirio D et al. What about using sniffin' sticks 12 items test to screen post-COVID-19 olfactory disorders? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(7):3477–3484. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07148-y>.
17. Ottaviano G, Cantone E, D'Errico A, Salvalaggio A, Citton V, Scarpa B et al. Sniffin' Sticks and olfactory system imaging in patients with Kallmann syndrome: Sniffin' Sticks in Kallmann patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(9):855–861. <https://doi.org/10.1002/alr.21550>.
18. Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016;133(3):203–206. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.004>.
19. Delgado-Losada ML, Delgado-Lima AH, Bouhaben J. Spanish Validation for Olfactory Function Testing Using the Sniffin' Sticks Olfactory Test: Threshold, Discrimination, and Identification. *Brain Sci.* 2020;10(12):943. <https://doi.org/10.3390/brainsci10120943>.
20. Balungwe P, Huat C, Matanda R, Bisimwa G, Mouraux A, Rombaux P. Adaptation of the Sniffin' Sticks Test in South-Kivu. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2020;137(6):467–471. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.01.012>.
21. Ribeiro JC, Simões J, Silva F, Silva ED, Hummel C, Hummel T et al. Cultural Adaptation of the Portuguese Version of the "Sniffin' Sticks" Smell Test: Reliability, Validity, and Normative Data. *PLoS ONE.* 2016;11(2):e0148937. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148937>.
22. Neumann C, Tsioulos K, Merkonidis C, Salam M, Clark A, Philpott C. Validation study of the "Sniffin' Sticks" olfactory test in a British population: a preliminary communication. *Clin Otolaryngol.* 2012;37(1):23–27. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2012.02431.x>.
23. Tekeli H, Altundag A, Salihoglu M, Cayonu M, Kendirli MT. The applicability of the "Sniffin' Sticks" olfactory test in a Turkish population. *Medical Science Monitor.* 2013;19:1221–1226. <https://doi.org/10.12659/MSM.889838>.
24. Fjaeldstad A, Kjaergaard T, Van Hartevelt TJ, Moeller A, Kringelbach ML, Ovesen T. Olfactory screening: validation of Sniffin' Sticks in Denmark. *Clin Otolaryngol.* 2015;40(6):545–550. <https://doi.org/10.1111/coa.12405>.
25. Mackay-Sim A, Grant L, Owen C, Chant D, Silburn P. Australian norms for a quantitative olfactory function test. *J Clin Neurosci.* 2004;11(8):874–879. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2003.12.001>.
26. Kamrava SK, Hosseini SF, Farhadi M, Jaleesi M, Talebi A, Amini E et al. Cultural Adaptation of the Iranian Version of the "Sniffin' Sticks" Olfactory Test. *Med J Islam Repub Iran.* 2021;35:153. <https://doi.org/10.47176/mjiri.35.153>.
27. Shu CH, Yuan BC. Assessment of odor identification function in Asia using a modified "Sniffin' Stick" odor identification test. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265(7):787–790. <https://doi.org/10.1007/s00405-007-0551-2>.
28. Jebb AT, Ng V, Tay L. A Review of Key Likert Scale Development Advances: 1995–2019. *Front Psychol.* 2021;12:637547. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.637547>.
29. Sai-Guan L, Husain S, Zahedi FD, Ahmad N, Gendeh BS. Cultural Adaptation of Sniffin' Sticks Smell Identification Test: The Malaysian Version. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2020;32(111):213–222. <https://doi.org/10.22038/ijorl.2019.34346.2138>.
30. Feng G, Zhuang Y, Yao F, Ye Y, Wan Q, Zhou W. Development of the Chinese Smell Identification Test. *Chem Senses.* 2019;44(3):189–195. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjz006>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – В.М. Свистушкин

Концепция и дизайн исследования – М.В. Свистушкин, И.А. Кириш, Е.В. Алексеенко

Написание текста – Г.В. Лебедева

Сбор и обработка материала – Г.В. Лебедева

Обзор литературы – М.В. Свистушкин

Перевод на английский язык – М.В. Свистушкин

Анализ материала – Л.В. Селезнева

Статистическая обработка – Л.В. Селезнева

Редактирование – С.В. Морозова

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Морозова

**Contribution of authors:***Concept of the article* – **Valeriy M. Svistushkin***Study concept and design* – **Mikhail V. Svistushkin, Irina A. Kirsch, Elena V. Alekseenko***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. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9697-2597>; [gde12@yandex.ru](mailto:gde12@yandex.ru)**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. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8552-1395>; [svistushkin\\_m\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:svistushkin_m_v@staff.sechenov.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. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5296-0463>; [selezneva\\_l\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:selezneva_l_v@staff.sechenov.ru)**Алексеенко Елена Викторовна**, д.т.н., профессор, заведующий кафедрой биотехнологии и технологии продуктов биоорганического синтеза, Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0000-0001-6208-0999>; [AlekseenkoEV@mgupp.ru](mailto:AlekseenkoEV@mgupp.ru)**Кириш Ирина Анатольевна**, д.х.н., доцент, заведующий кафедрой «Промышленный дизайн, технология упаковки и экспертиза», Российский биотехнологический университет; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0000-0003-3370-4226>; [kirshia@mgupp.ru](mailto:kirshia@mgupp.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. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1458-6279>; [morozova\\_s\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:morozova_s_v@staff.sechenov.ru)**Свистушкин Валерий Михайлович**, 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; <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>; [svistushkin\\_v\\_m@staff.sechenov.ru](mailto:svistushkin_v_m@staff.sechenov.ru)**Information about the authors:****Gaya V. Lebedeva**, Postgraduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9697-2597>; [gde12@yandex.ru](mailto:gde12@yandex.ru)**Mikhail V. Svistushkin**, Assistant for Ear, Nose and Throat Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8552-1395>; [svistushkin\\_m\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:svistushkin_m_v@staff.sechenov.ru)**Liliya V. Selezneva**, Assistant for Ear, Nose and Throat Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5296-0463>; [selezneva\\_l\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:selezneva_l_v@staff.sechenov.ru)**Elena V. Alekseenko**, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of Biotechnology and Technology of Bioorganic Synthesis Products, Higher Education Russian Biotechnological University, 11, Volokolamsk Highway, Moscow, 125080, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6208-0999>; [AlekseenkoEV@mgupp.ru](mailto:AlekseenkoEV@mgupp.ru)**Irina A. Kirsch**, Dr. Sci. (Chem.), Head of the Department "Industrial Design, Packaging Technology and Expertise", Higher Education Russian Biotechnological University, 11, Volokolamsk Highway, Moscow, 125080, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3370-4226>; [kirshia@mgupp.ru](mailto:kirshia@mgupp.ru)**Svetlana V. Morozova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair for Otorhinolaryngology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1458-6279>; [morozova\\_s\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:morozova_s_v@staff.sechenov.ru)**Valeriy M. Svistushkin**, Professor, Head of the Ear, Nose and Throat Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>; [svistushkin\\_v\\_m@staff.sechenov.ru](mailto:svistushkin_v_m@staff.sechenov.ru)

# Синдром Элерса – Данло в практике оториноларинголога: клиническое наблюдение и обзор литературы

**С.В. Старостина**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7165-1308>, starostina\_sv@inbox.ru

**В.М. Свистушкин**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1257-9879>, svvm3@yandex.ru

**Э.Е. Аветисян**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1499-5593>, avetisyanemil@gmail.com

**Т.Х. Шадыев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9195-0041>, tshadyev@yandex.ru

**П.А. Кочетков**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5778-629X>, adenotom@yandex.ru

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

<sup>2</sup> Медицинский университет «Реавиз»; 107564, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 27, к. 2

## Резюме

Синдром Элерса – Данло относится к группе наследственных заболеваний соединительной ткани, наследуемых по аутосомно-доминантному типу, характеризующихся нарушением развития молекулярной структуры коллагена; характеризуется гипермобильностью суставов, повышенной эластичностью кожи и чувствительностью тканей к повреждениям. В статье приведены описанные в литературе наблюдения пациентов с клиническими проявлениями заболевания со стороны верхних дыхательных путей. Представленное собственное клиническое наблюдение показало, что функциональная дисфония может являться одним из клинических проявлений синдрома Элерса – Данло: именно глубокий слой собственной пластинки голосовой складки, содержащий большое количество коллагена, наиболее подвержен изменениям при данной патологии. Пациентка голосоречевой профессии страдала быстрой утомляемостью и слабостью голоса в течение многих лет: при видеоларингостробоскопии выявлена картина гипотонусной дисфонии – зияние гортанных желудочков, несмыкание голосовых складок на всем протяжении на 1,5–2 мм. Акустический анализ голоса показал снижение и нестабильность по амплитуде частоты основного тона, сужение динамического диапазона, уменьшение интенсивности голоса в области отдельных тонов переходного регистра, увеличение показателя уровня шумовых компонентов в спектре. Пациентке проведен курс нейромышечной электрофонопедической стимуляции №12 в комплексе с приемом витаминов группы В на протяжении 3 недель; после чего субъективно отмечалось повышение выносливости голоса, однако по результатам фонетографии, спектрографии и видеоларингостробоскопии – видимой положительной динамики не отмечено. Ревматологом выявлены гиперрастяжимость и повышенная травматичность кожи, повышенная складчатость ладоней и плоскостопие. При секвенировании ДНК были обнаружены мутации в генах и подтвержден диагноз синдрома Элерса – Данло.

**Ключевые слова:** орфанное заболевание, гипотонусная дисфония, охриплость, акустический анализ голоса, видеоларингостробоскопия, соединительная ткань

**Для цитирования:** Старостина СВ, Свистушкин ВМ, Аветисян ЭЕ, Шадыев ТХ, Кочетков ПА. Синдром Элерса – Данло в практике оториноларинголога: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Медицинский совет*. 2023;17(19):190–196. <https://doi.org/10.21518/ms2023-378>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Ehlers-Danlos syndrome in the practice of an otorhinolaryngologist: Clinical observation and literature review

**Svetlana V. Starostina**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7165-1308>, starostina\_sv@inbox.ru

**Valery M. Svistushkin**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1257-9879>, svvm3@yandex.ru

**Emil Ye. Avetisyan**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1499-5593>, avetisyanemil@gmail.com

**Timur H. Shadyev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9195-0041>, tshadyev@yandex.ru

**Petr A. Kochetkov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5778-629X>, adenotom@yandex.ru

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Medical University “Reaviz”; 27, Bldg. 2, Profsoyuznaya St., Moscow, 107564, Russia

## Abstract

The presented own clinical observation showed that functional dysphonia can be one of the clinical manifestations of Ehlers-Danlo syndrome: it is the deep layer of the own plate of the vocal fold, containing a large amount of collagen, that is most susceptible to changes in this pathology. The patient of the vocal profession suffered from rapid fatigue and weakness of the

voice for many years: a picture of hypotonic dysphonia was revealed during video pharyngostroboscopy – gaping of the laryngeal ventricles, non-closure of the vocal folds throughout by 1.5–2 mm. Acoustic analysis of the voice showed a decrease and instability in the amplitude of the pitch frequency, a narrowing of the dynamic range, a decrease in the intensity of the voice in the area of individual tones of the transient register, an increase in the level of noise components in the spectrum. The patient underwent a course of neuromuscular electrophonopedic stimulation No. 12 in combination with taking B vitamins for three weeks; after that, an increase in voice endurance was subjectively noted, however, according to the results of phonetography, spectrography and videolaryngostroboscopy, no visible positive dynamics was noted. The rheumatologist revealed hyperextension and increased traumatism of the skin, increased folding of the palms and flat feet. DNA sequencing revealed mutations in the genes and confirmed the diagnosis of Ehlers-Danlo syndrome.

**Keywords:** orphan disease, hypotonic dysphonia, hoarseness, acoustic voice analysis, videolaryngostroboscopy, connective tissue

**For citation:** Starostina SV, Svistushkin VM, Avetisyan EYe, Shadyev TH, Kochetkov PA. Ehlers-Danlos syndrome in the practice of an otorhinolaryngologist: clinical observation and literature review. *Meditinskii Sovet*. 2023;17(19):190–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-378>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром Элерса – Данло (СЭД) – наследственное орфанное заболевание, которое объединяет клинически и генетически гетерогенную группу наследственных заболеваний соединительной ткани, вызванную дефектами коллагена, и характеризуется гипермобильностью суставов, повышенной эластичностью кожи и повышенной чувствительностью тканей к повреждениям [1–4].

Известно, что соединительная ткань присутствует почти во всех органах и тканях организма, выполняя опорную, барьерную, репаративную и метаболическую функции; состоит из клеток и межклеточного вещества, образованного фибриллярными белками, протеогликанами и гликопротеинами; имеет мезенхимальное происхождение. Белки преимущественно представлены коллагеном и эластином [5, 6]. Коллаген – основной структурированный белок межклеточного матрикса, образующий нити (фибриллы) различной толщины и обладающий наибольшей прочностью. Доказано, что концентрация коллагена и плотность упаковки волокон прямо пропорциональны механическому напряжению, которое испытывает ткань [7]. Согласно современным представлениям, семейство коллагенов включает не менее 19 разных белков. Наиболее распространенные коллагены образуют в межклеточном матриксе фибриллы (коллагены типов I, II, III, V, XI) и сетевидные структуры (коллагены IV, VIII и X). Имеющиеся на настоящий момент данные свидетельствуют о существовании свыше 400 мутаций в генах разных коллагенов, которые связывают с развитием многих заболеваний, таких как СЭД, несовершенный остеогенез, хондродисплазии и др. Интерес для оториноларинголога представляет нарушение голосовой функции, связанное с изменением структуры коллагена, содержащегося в глубоком слое собственной пластинки голосовой складки при СЭД [8, 9].

Впервые СЭД официально был разделен на 11 подтипов на основе фенотипа и способа наследования. Однако дальнейшие биохимические и молекулярные достижения привели к повышению уровня диагностики, а затем пересмотру уже существующей классификации. В 2017 г.

Международным комитетом экспертов была выпущена новая классификация СЭД, разделившая его на 13 форм [10–14]. Для постановки диагноза эксперты рекомендуют проанализировать симптомы и семейный анамнез пациента, провести биохимический анализ крови для выявления повышенного содержания различных метаболитов коллагена (кислые аминокислоты, оксипролины, КФК), а также – биопсию кожи для подтверждения аномального строения коллагена. Ведение этих пациентов предполагает междисциплинарный подход. Специфические методы лечения СЭД не разработаны [8, 15–17].

По данным литературы, изменения в голосе не являются характерными признаками СЭД любого типа, однако, исходя из морфогистологического строения голосовой складки, можно предположить, что нарушение голоса может являться одним из признаков данного синдрома [18].

К поверхностному слою голосовых складок – многослойному плоскому неороговевающему эпителию – принадлежит собственная пластинка, имеющая 3 собственных слоя. Поверхностный слой, известный как пространство Рейнке, содержит волокнистый материал, похожий на желатин (протеогликаны, гликозаминогликаны). Промежуточный слой содержит эластиновые волокна и небольшое количество коллагена, глубокий же слой – большее количество коллагена и в меньшей степени эластина; эти 2 слоя составляют голосовую связку. J. Rimmer et al. в 2008 г., S. Ricard-Blum в 2011 г. предположили, что глубокий слой может быть затронут в патоморфологии СЭД: несовершенный коллаген нарушает морфологическую структуру и функцию голосовой связки, тем самым вызывая дисфонию [18, 19].

J. Rimmer et al. в 2008 г. описали 2 случая нарушения голоса у детей с СЭД. У первой 14-летней девочки дисфония наблюдалась практически с рождения. В возрасте 8 лет девочка перенесла операцию по поводу открытого аортального протока, через 2 года – диагностирован СЭД типа III (клапанно-сердечный) в детской ревматологической клинике: выявлена выраженная эластичность кожи, гипермобильность суставов, сердечная недостаточность легкой степени и дисфония с изменением интенсивности голоса (тихий) и тембра (хриплый).

Видеоларингостробоскопия выявила неподвижную левую половину гортани с отсутствующей слизистой волной на этой стороне. Пациентка прошла голосовую терапию в течение 6 мес. – с положительным эффектом [20].

У второй 6-летней девочки дисфония проявилась в возрасте 18 мес. при формировании речевой функции, проходила длительную логопедическую терапию – без эффекта. Родители отмечали охриплость, периодическое покашливание и усиление сухого кашля при физической нагрузке. Ларингостробоскопия выявила несколько отчетную правую голосовую складку, снижение подвижности левого перстнечерпаловидного сустава с отсутствием слизистой волны слева при фонации; прямая микроларингоскопия не подтвердила анкилоз перстнечерпаловидного сустава. За 8 мес. фонопедической коррекции интенсивность голоса несколько увеличилась. Пациентке был диагностирован СЭД II типа – без типичных признаков гипермобильности суставов или гиперэластичности кожи. Авторы отметили, что подозрение на СЭД у детей может возникать при необычной или тяжелой дисфонии без очевидной причины, в связи с чем оториноларингологу важно привлечь детского ревматолога как можно раньше [20].

F.A. Safi et al. в 2017 г. выявили у 3 пациентов с СЭД гипермобильность и западение черпаловидных хрящей при вдохе. Связанные с этим нарушения дыхания (одышка, стридор) пульмонологи ранее ошибочно принимали за бронхиальную астму, однако лечение не было эффективным [21].

S. George et al. в 2016 г. описали 2 клинических наблюдения пациентов с периодонтальным типом СЭД и нарушением голоса. Первым пациентом был 24-летний мужчина с двусторонней бороздой голосовой складки, с жалобами на охриплость, постоянным желанием откашляться и чувством першения в горле; в анамнезе гиперрастяжимость кожи, ранний пародонтит. Физикальное обследование выявило распространенную кожную атрофию и гемосидероз голеней и лодыжек, выраженный венозный рисунок на его предплечьях, бедрах и верхней части груди, генерализованную рецессию зубных рядов и десен. Видеоларингостробоскопия показала утолщение и инфильтрацию слизистой оболочки обеих голосовых складок, борозды по всей длине, неполное смыкание в средней трети голосовой щели при фонации [22]. Вторым пациентом была 33-летняя женщина, у которой произошла преждевременная потеря молочных зубов, в возрасте 19 лет – коренных зубов, а также наблюдались множественные гематомы с раннего детства. В 20-летнем возрасте появилась дисфония из-за аномалии перстнечерпаловидного сустава [22].

D. Chatzoudis, T.J. Kelly et al. в 2015 г. сообщили о гипермобильности гортани и мягких тканей надподъязычной области у 44-летней женщины с СЭД с эпизодами обструкции верхних дыхательных путей: пациентке произведена тиреоидопексия с хорошим результатом [23].

Вместе с гортанными проявлениями СЭД [24, 25] патология бронхолегочной системы, являющейся нижним резонатором при голосообразовании, также имеет место при

моногенных заболеваниях соединительной ткани [26, 27]. М.Д. Шахназарова и соавт. обследовали 52 ребенка с СЭД, не имевших хронических заболеваний легких: при исследовании ФВД выявлены признаки обструктивного синдрома в виде снижения ОФВ1, ПСВ, МОС75%, подтвердившиеся результатами рентгенографии в виде повышенной прозрачности легких, расширения межреберных промежутков, низко расположенного уплощенного купола диафрагмы. Авторы подтвердили, что генетически измененные компоненты соединительной ткани приводят к снижению эластической тяги легких, обеспечивающей стабильность просвета бронхов, коллапсу мелких бронхов на выдохе, задержке воздуха в альвеолах, их перерастяжению и формированию эмфиземы [28].

Частота встречаемости СЭД ~1/5000 в общей популяции, однако данная нозологическая форма часто остается недиагностированной. Своевременная диагностика гипермобильного типа СЭД способствует раннему выявлению изменений со стороны других органов и систем (расширение корня аорты, пролапс митрального клапана, абдоминальные грыжи, опущение органов малого таза и др.). Ввиду клинического многообразия симптомов лечение пациентов с подтвержденным СЭД должно быть комплексным, индивидуальным и направлено прежде всего на стабилизацию гипермобильных суставов и укрепление окружающих их мышц [29].

Д.Д. Надыршина и соавт. на основании классификационных критериев последней версии создали упрощенный алгоритм определения типа СЭД для врачей первичного звена и показали, что сочетание гипермобильности суставов и кожной гиперэластичности всегда связано с дефектом в структуре или процессинге коллагенов [30].

Нами проведен обзор литературы по изучаемой проблеме, а также приведено собственное клиническое наблюдение в клинике болезней уха, горла и носа Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. При обследовании пациентки с дисфонией проведены: видеоларингостробоскопия, акустический анализ голоса, в т. ч. фонетография и спектрография голоса. Для подтверждения наличия СЭД пациентке было проведено секвенирование ДНК.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В клинику болезней уха, горла и носа Сеченовского университета обратилась пациентка Т. 60 лет с жалобами на быструю утомляемость и слабость голоса, а также единичные эпизоды поперхивания твердой пищей, проходящие после откашливания. При опросе пациентки выявлено, что с детства часто возникало чувство першения в горле с желанием откашляться, что родители связывали с частыми ОРВИ. В течение длительного времени работала преподавателем в университете, испытывая сложности из-за утомляемости голоса при длительной голосовой нагрузке, считая это профессиональным заболеванием. При сезонных ОРВИ отмечала выраженную охриплость, которая сохранялась после выздоровления до нескольких месяцев. Пациентке была проведена видеоларингостробоскопия (рис. 1): выявлена картина гипотонусной

● **Рисунок 1.** Эндофотография гортани пациентки Т. при фонации (слева) и форсированном выдохе (справа) при электронной стробоскопии

● **Figure 1.** Endophotography of the larynx of the patient whose name was T., during phonation (left) and forced exhalation (right). Videolaryngostroboscopy



дисфонии – зияние гортанных желудочков, несмыкание голосовых складок на всем протяжении на 1,5–2 мм, слабость слизистой волны; выполнена фонетография (рис. 2) и спектрография речевого голоса (рис. 3).

По результатам акустического анализа голоса отмечено понижение частоты основного тона (ЧОТ) и нестабильность ЧОТ по амплитуде в кратко- и долгосрочном периодах, укорочение времени максимальной фонации (ВМФ) до 9 секунд, уменьшение и нерегулярность пиков обертонов, уменьшение частоты вибрато. Также имелось сужение динамического диапазона, уменьшение интенсивности голоса в области отдельных тонов переходного регистра, увеличение показателя уровня шумовых компонентов в спектре.

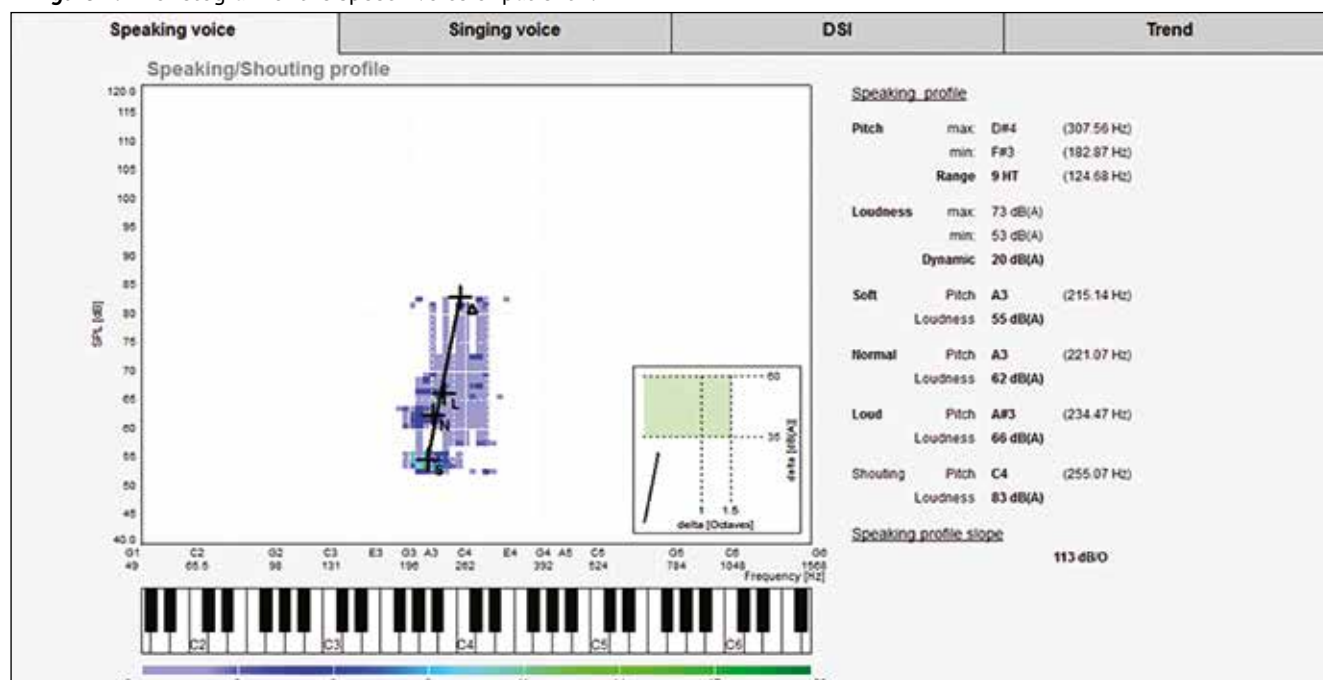
Пациентке проведен курс нейромышечной электрофонопедической стимуляции №12 в комплексе с приемом

витаминов группы В на протяжении 3 нед.; после чего субъективно отмечалось повышение выносливости голоса. При проведении акустического анализа голоса зафиксировано увеличение интенсивности разговорного голоса на 6–7дБ и времени максимальной фонации до 12 секунд. По результатам фонетографии, спектрографии и видеоларингостробоскопии – видимой динамики не было.

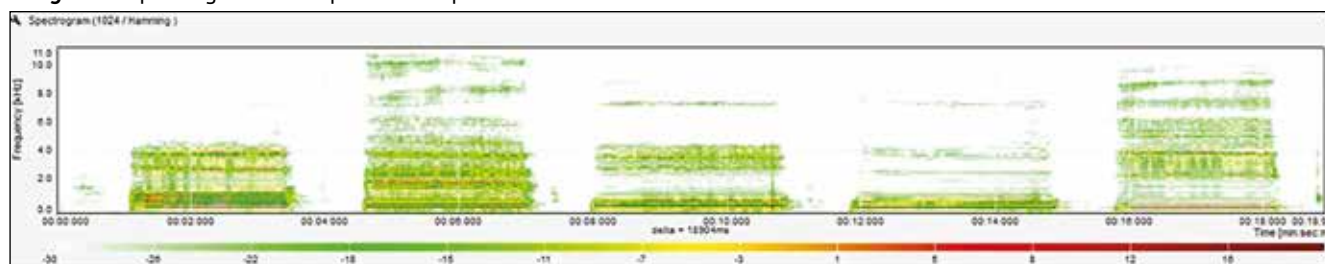
Помимо вышеперечисленных жалоб у пациентки с детского возраста отмечалась повышенная амплитуда движений в суставах. Осмотрена совместно с ревматологом – выявлены гиперрастяжимость и повышенная травматичность кожи, повышенная складчатость ладоней и плоскостопие. Для подтверждения наследственной патологии пациентке рекомендовано провести секвенирование ДНК для поиска патогенных мутаций, ассоциированных с наследственными заболеваниями

● **Рисунок 2.** Фонетограмма речевого голоса пациентки Т.

● **Figure 2.** Phonetogram of the speech voice of patient T.



- **Рисунок 3.** Спектрограмма речевого голоса пациентки Т.  
● **Figure 3.** Spectrogram of the patient T's speech voice



соединительной ткани (табл. 1). По результатам последнего выявлены следующие варианты нуклеотидной последовательности: вероятно патогенный вариант в экзоне 30 гена RYR1, являющийся возможной причиной заболевания; варианты неопределенного значения в экзоне 1 гена ORAI1, в экзоне 22 гена ANKRD26, имеющие возможное отношение к фенотипу. Все варианты, указанные в исследовании, необходимо подтверждать методом прямого секвенирования по Сенгеру.

Интерпретация результата секвенирования ДНК (табл. 2): «У пациентки Т. был проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с наследственными заболеваниями соединительной ткани, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями. Выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в 1 экзоне гена CHST14 (chr15:40763870A>C), приводящая к замене аминокислоты в 153 позиции белка (p.Tyr153Ser, NM\_130468.3).

Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в гене CHST14 описаны у пациентов с СЭД, мышечно-контрактурного типа 1 (OMIM: 601776). По совокупности сведений мутацию следует расценивать как вариант с неопределенной клинической значимостью, который, тем не менее, может иметь отношение к фенотипу пациента в случае получения дополнительных подтверждающих данных. Диагноз – «наследственная коллагенопатия (синдром Элерса – Данло)».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика СЭД затруднена из-за клинической и генетической гетерогенности. Технологии секвенирования не всегда доступны для пациентов из-за высокой стоимости исследований и неинформированности врачей и пациентов о возможностях молекулярно-генетических методов [30].

- **Таблица 1.** Результаты секвенирования ДНК пациентки Т.: патогенные варианты нуклеотидной последовательности  
● **Table 1.** Results of DNA sequencing of patient T.: pathogenic variants of the nucleotide sequence

| Ген                                                                                                       | Положение           | Генотип | Экзон / интрон | Положение в кДНК | Замена АК           | Частота аллеля | Референсная последовательность | Глубина прочтения |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|----------------|------------------|---------------------|----------------|--------------------------------|-------------------|
| Патогенные варианты нуклеотидной последовательности, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания   |                     |         |                |                  |                     |                |                                |                   |
| Не выявлено                                                                                               |                     |         |                |                  |                     |                |                                |                   |
| Вероятно патогенные варианты нуклеотидной последовательности, являющиеся возможной причиной заболевания   |                     |         |                |                  |                     |                |                                |                   |
| RYR1                                                                                                      | chr19:38968398T>TCA | T/TCA   | 30             | c.4342_4343insCA | p.Trp1448SerfsTer15 | н/д            | NM_000540.2                    | 102x              |
| Варианты нуклеотидной последовательности неопределенного значения, имеющие возможное отношение к фенотипу |                     |         |                |                  |                     |                |                                |                   |
| ORAI1                                                                                                     | chr12:122064939C>G  | C/G     | 1              | c.286C>G         | p.Leu96Val          | н/д            | NM_032790.3                    | 129x              |
| ANKRD26                                                                                                   | chr10:27326913A>T   | A/T     | 22             | c.2446T>A        | p.Leu816Ile         | н/д            | NM_014915.2                    | 11x               |

- **Таблица 2.** Результаты секвенирования ДНК пациентки Т.: патогенные мутации  
● **Table 2.** DNA sequencing results of patient T.: pathogenic mutations

| Положение (hg19)                                                                                                                                                                                                              | Генотип | Ген    | Положение в кДНК | Замена АК   | Экзон | Транскрипт  | Частота аллеля | Глубина прочтения |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|------------------|-------------|-------|-------------|----------------|-------------------|
| Патогенные мутации, являющиеся вероятной причиной заболевания                                                                                                                                                                 |         |        |                  |             |       |             |                |                   |
| Не выявлено                                                                                                                                                                                                                   |         |        |                  |             |       |             |                |                   |
| Вероятно патогенные варианты нуклеотидной последовательности, являющиеся возможной причиной заболевания                                                                                                                       |         |        |                  |             |       |             |                |                   |
| Не выявлено                                                                                                                                                                                                                   |         |        |                  |             |       |             |                |                   |
| Мутации с неизвестным клиническим значением, имеющие возможное отношение к фенотипу. Для уточнения статуса патогенности таких мутаций и их отношения к заболеванию у пациента могут потребоваться дополнительные исследования |         |        |                  |             |       |             |                |                   |
| chr15:40763870A>C                                                                                                                                                                                                             | A/C     | CHST14 | c.458A>C         | p.Tyr153Ser | 1     | NM_130468.3 | н/д            | 180x              |

Данные литературы и собственное клиническое наблюдение позволяют считать, что голосовые расстройства могут являться клиническим проявлением СЭД, в некоторых случаях – одним из самых ранних. Подозрение на СЭД может возникнуть у оториноларинголога при дисфонии неясного генеза, особенно в сочетании с гиперрастяжимостью кожи и гипермобильностью суставов. Точный диагноз СЭД важен для оценки прогноза течения заболевания и оптимизации лечения

пациентов. В зависимости от клинических проявлений заболевания после генетического обследования необходим индивидуальный подход по дальнейшему ведению пациента в тесном контакте ревматолога, пульмонолога, оториноларинголога и других профильных специалистов.



Поступила / Received 05.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2023

Принята в печать / Accepted 25.09.2023

## Список литературы / References

- Christophersen C, Adams JE. Ehlers-Danlos syndrome. *J Hand Surg Am.* 2014;39(12):2542–2544. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2014.08.008>.
- Miller E, Grosel JM. A review of Ehlers-Danlos syndrome. *JAAPA.* 2020;33(4):23–28. <https://doi.org/10.1097/01.jaa.0000657160.48246.91>.
- Castori M. Pain in Ehlers – Danlos syndromes: manifestations, therapeutic strategies and future perspectives. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2016;4(1):1145–1158. <https://doi.org/10.1080/21678707.2016.1238302>.
- Grahame R. Ehlers – Danlos syndrome. *S Afr Med J.* 2016;106(6):45–47. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2016.v106i6.10991>.
- Moore J, Thibeault S. Insights into the role of elastin in vocal fold health and disease. *J Voice.* 2012;26(3):269–275. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2011.05.003>.
- Bicca Ede B, Almeida FB, Pinto GM, Castro LA, Almeida HL Jr. Classical Ehlers-Danlos syndrome: clinical, histological and ultrastructural aspects. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4 Suppl 1):S164–167. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962011000700043>.
- Svistushkin MV, Kotova S, Shpichka A, Starostina S, Shekhter A, Bikmulina P et al. Stem cell therapy for vocal fold regeneration after scarring: a review of experimental approaches. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):176. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02853-9>.
- Tang SS, Mohad V, Gowda M, Thibeault SL. Insights Into the Role of Collagen in Vocal Fold Health and Disease. *J Voice.* 2017;31(5):520–527. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2017.01.008>.
- Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(1):a004978. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004978>.
- Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem.* 2009;78:929–958. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833>.
- Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8–26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>.
- Gazit Y, Jacob G, Grahame R. Ehlers-Danlos Syndrome-Hypermobility Type: A Much Neglected Multisystemic Disorder. *Rambam Maimonides Med J.* 2016;7(4):e0034. <https://doi.org/10.5041/rmmj.10261>.
- Викторова ИА, Иванова ДС, Кочимов РШ, Адырбаев АМ. Подходы к диагностике и ведению пациентов с гипермобильным типом синдрома Элерса – Данло. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2020;4(8):498–503. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-8-498-503>.
- Viktorova IA, Ivanova DS, Kochimov RSh, Adyrbayev AM. Methods for the diagnosis and management of patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. *RMJ. Medical Review.* 2020;4(8):498–503. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-8-498-503>.
- Patzkowski MS. Peripheral nerve blocks in patients with Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: a report of 2 cases. *J Clin Anesth.* 2016;29:50–53. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2015.10.015>.
- Акатова ЕВ, Анастасьева ВГ, Аникин ВВ, Арсентьев ВГ, Арутюнов ГП, Баранов АА и др. Клинические рекомендации. Дисплазии соединительной ткани. 2017. 181 с. Режим доступа: [https://www.rnmot.ru/public/uploads/2018/RNMOT/Клинические%20рекомендации\\_ДСТ%20сайт%2016.02.18r\\_.pdf](https://www.rnmot.ru/public/uploads/2018/RNMOT/Клинические%20рекомендации_ДСТ%20сайт%2016.02.18r_.pdf).
- Румянцев АГ, Масчан АА, Жуковская ЕВ. Клинические рекомендации. Синдром Элерса-Данлоса у детей. 2016. Режим доступа: [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-elersa-danlo-u-detey\\_14271/#part\\_13](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-elersa-danlo-u-detey_14271/#part_13).
- Bulbena A, Baeza-Velasco C, Bulbena-Cabr  A, Pailhez G, Critchley H, Chopra P et al. Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):237–245. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31544>.
- Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(1):a004978. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004978>.
- Richmon JD, Wang-Rodriguez J, Thekdi AA. Ehlers-Danlos syndrome presenting as dysphonia and manifesting as tongue hypermobility: Report of 2 cases. *Ear Nose Throat J.* 2009;88(2):E8–12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19224471/>.
- Rimmer J, Giddings CE, Cavalli L, Hartley BE. Dysphonia – a rare early symptom of Ehlers–Danlos syndrome? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(12):1889–1892. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.09.018>.
- Safi FA, Alyosif MA, Imam S, Assaly RA. Arytenoid Prolapse in 3 Patients With Ehler-Danlos Syndrome Leading to Respiratory Compromise. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(5):851–853. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.01.016>.
- George SM, Vandersteen A, Nigar E, Ferguson DJ, Topham EJ, Pope FM. Two patients with Ehlers-Danlos syndrome type VIII with unexpected hoarseness. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(7):771–774. <https://doi.org/10.1111/ced.12911>.
- Chatzoudis D, Kelly TJ, Lancaster J, Jones TM. Upper airway obstruction in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015;97(3):e50–51. <https://doi.org/10.1308/003588414x14055925061793>.
- Lam CM, Wood G, Birchall MA. Laryngological presentations and patient-reported outcome measures in Ehlers-Danlos syndrome. *J Laryngol Otol.* 2022;136(10):947–951. <https://doi.org/10.1017/s0022215121004072>.
- Birchall MA, Lam CM, Wood G. Throat and voice problems in Ehlers-Danlos syndromes and hypermobility spectrum disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2021;187(4):527–532. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31956>.
- Вершинина МВ, Нечаева ГИ, Хоменя АА, Дрокина ОВ. Эффективность медицинской реабилитации при бронхолегочном синдроме у пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2015;10(1):50–55. Режим доступа: <https://medvestnik.stgmu.ru/files/articles/263.pdf>.
- Vershinina MV, Nechayeva GI, Khomenya AA, Drokina OV. Effectiveness of medical rehabilitation at bronchopulmonary syndrome in patients with connective tissue dysplasia. *Medical News of North Caucasus.* 2015;10(1):50–55. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.stgmu.ru/files/articles/263.pdf>.
- Кононова НЮ, Иванова ИЛ, Чернышова ТЕ. Анализ показателей качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Архив внутренней медицины.* 2015;3(23):23–25. Режим доступа: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/398/0>.
- Kononova NYu, Ivanova IL, Chernyshova TE. Analysis of quality of life indicators in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2015;3(23):23–25. (In Russ.) Available at: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/398/0>.
- Шахназарова МД, Розина НН, Семьякина АН. Клинические варианты патологии легких при синдромах Марфана и Элерса-Данлоса. *Пульмонология.* 2007;4(4):118–121. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1964/1460>.
- Shakhnazarova MD, Rozinova NN, Semyachkina AN. Clinical variants of lung pathology in Marfans and Ehlers–Danlos syndromes. *Pulmonology.* 2007;4(4):118–121. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1964/1460>.
- Викторова ИА, Иванова ДС, Кочимов РШ, Адырбаев АМ. Подходы к диагностике и ведению пациентов с гипермобильным типом синдрома Элерса – Данло. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2020;4(8):498–503. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Podhody\\_k\\_dagnostike\\_i\\_vedeniyu\\_pacientov\\_s\\_gipermobilnym\\_tipom\\_sindroma\\_Elersa\\_Danlo/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Podhody_k_dagnostike_i_vedeniyu_pacientov_s_gipermobilnym_tipom_sindroma_Elersa_Danlo/).
- Viktorova IA, Ivanova DS, Kochimov RSh, Adyrbayev AM. Methods for the diagnosis and management of patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. *RMJ. Medical Review.* 2020;4(8):498–503. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Podhody\\_k\\_dagnostike\\_i\\_vedeniyu\\_pacientov\\_s\\_gipermobilnym\\_tipom\\_sindroma\\_Elersa\\_Danlo/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Podhody_k_dagnostike_i_vedeniyu_pacientov_s_gipermobilnym_tipom_sindroma_Elersa_Danlo/).
- Надыршина ДД, Тюрин АВ, Хуснутдинова ЭК, Хусаинова РИ. Клинико-генетические параллели классификации и диагностики синдрома Элерса – Данло. *Медицинская генетика.* 2021;20(6):14–26. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.06.14-26>.
- Nadyrshina DD, Tyrin AV, Khusnutdinova EK, Khusainova RI. Clinical and genetic parallels of the classification and diagnosis of Ehlers-Danlos syndrome. *Medical Genetics.* 2021;20(6):14–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.06.14-26>.

**Вклад авторов:** все авторы внесли равный вклад в написании статьи.

**Contribution of authors:** all authors have made an equal contribution to the writing of the article.

### **Информация об авторах:**

**Старостина Светлана Викторовна**, д.м.н., профессор, 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; starostina\_sv@inbox.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

**Аветисян Эмиль Егишеевич**, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней, Медицинский университет «Реавиз»; 107564, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 27, к. 2; avetisyanemil@gmail.com

**Шадыев Тимур Хайтович**, 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; tshadyev@yandex.ru

**Кочетков Петр Александрович**, 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; adenotom@yandex.ru

### **Information about the authors:**

**Svetlana V. Starostina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Ear, Nose and Throat Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; starostina\_sv@inbox.ru

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

**Emil Ye. Avetisyan**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Surgical Diseases, Medical University "Reaviz"; 27, Bldg. 2, Profsoyuznaya St., Moscow, 107564, Russia; avetisyanemil@gmail.com

**Timur H. Shadyev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Ear, Nose and Throat Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; tshadyev@yandex.ru

**Petr A. Kochetkov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Ear, Nose and Throat Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; adenotom@yandex.ru

# Оценка различных способов применения стероидов в лечении острой сенсоневральной тугоухости

В.Ф. Гергиев<sup>✉</sup>, gergiev\_v\_f@staff.sechenov.ru, В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, П.В. Волкова, А.В. Золотова, П.А. Кочетков, А.Р. Миронова

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

## Резюме

**Введение.** Острая сенсоневральная тугоухость (ОСНТ) проявляется внезапным или быстрым снижением слуха без явных нарушений во внешнем и среднем ухе. Нередко причина этого состояния не устанавливается. На данный момент в лечении применяются различные методы, в т. ч. кортикостероиды, которые чаще всего используются в качестве первичной терапии. Недавние исследования демонстрируют эффективность местного введения стероидов.

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность различных способов топического и стандартного системного применения дексаметазона в лечении больных ОСНТ, а также определить оптимальные сроки терапии.

**Материалы и методы.** В проведенном исследовании был пролечен 61 пациент с этим заболеванием, 20 из них получали дексаметазон 4 мг/мл транстубарно, 21 – транстимпанально и 20 – системно. Аудиологическое исследование проводилось всем пациентам до лечения, при выписке, спустя месяц и полгода после выписки. Все участники регулярно оценивали свой дискомфорт по 10-балльной шкале.

**Результаты.** Результаты лечения продемонстрировали у больных сенсоневральной тугоухостью эффективность как системной, так и местной стероидной терапии, однако на фоне топического использования препарата доля больных с полным восстановлением слуха была больше. Транстимпанальное введение стероидов после радиоволновой миригнотомии оказалось наиболее комфортным для пациентов, уровень дискомфорта составил 1,5 баллов из 10, тогда как на фоне транстубарного введения препарата и системного лечения, соответственно, 4,5 и 2,3 балла.

**Выводы.** Метод транстимпанального введения кортикостероидов у пациентов с ОСНТ после радиоволновой миригнотомии является надежным и результативным способом доставки лекарства к окнам лабиринта. Данный подход позволяет визуально контролировать процесс введения медикамента в барабанную полость. Транстимпанальный и транстубарный методы введения стероидов по эффективности сопоставимы с классической системной стероидной терапией при лечении пациентов с ОСНТ.

**Ключевые слова:** снижение слуха, радиоволновая миригнотомия, интратимпанальная инъекция, стероиды, дексаметазон

**Для цитирования:** Гергиев ВФ, Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Волкова ПВ, Золотова АВ, Кочетков ПА, Миронова АР. Оценка различных способов применения стероидов в лечении острой сенсоневральной тугоухости. *Медицинский совет.* 2023;17(19):198–205. <https://doi.org/10.21518/ms2023-350>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Evaluation of different strategies for using steroids in the treatment of sudden sensorineural hearing loss

Vladimir F. Gergiev<sup>✉</sup>, gergiev\_v\_f@staff.sechenov.ru, Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Polina V. Volkova, Anna V. Zolotova, Petr A. Kochetkov, Anna R. Mironova

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

## Abstract

**Introduction.** Sudden sensorineural hearing loss is manifested by sudden or rapid hearing loss without obvious disturbances in the outer and middle ear. Often the cause of this condition is not established. At the moment, various methods are used in the treatment, including corticosteroids, which are most often used as primary therapy. Recent studies demonstrate the effectiveness of topical steroid administration.

**Aim.** Assess the effectiveness and safety of various methods of topical and standard systemic use dexamethasone in the treatment of patients with acute sensorineural hearing loss, as well as to determine the optimal timing of therapy.

**Materials and methods.** 61 patients with this disease were treated in the study. 20 of them received dexamethasone trans-tubularly, 21 – transtympanic, and 20 – systemically. Audiological examination was performed on all patients before treatment, at discharge, a month and six months after discharge. All participants regularly assessed their discomfort on a 10-point scale.

**Results.** The results of treatment demonstrated the effectiveness of both systemic and local steroid therapy in patients with sensorineural hearing loss; however, with topical use of the drug, the proportion of patients with complete hearing restoration was greater. Transtympanic introduction of steroids after radiowave myringotomy turned out to be the most comfortable for patients – the level of discomfort was 1.5 points out of 10, while against the background of transtubar administration of the drug and systemic treatment it was 4.5 and 2.3 points, respectively.

**Conclusions.** The method of transtympanic administration of corticosteroids in patients with acute sensorineural hearing loss after radiowave myringotomy is a reliable and effective method of drug delivery to the windows of the labyrinth. This approach

allows you to visually control the process of introducing the medication into the tympanic cavity. Transtympanic and transtubar methods of steroid administration are comparable in effectiveness to classical systemic steroid therapy in the treatment of patients with acute sensorineural hearing loss.

**Keywords:** hearing loss, radio wave myringotomy, intratympanic injection, steroids, dexamethasone

**For citation:** Gergiev VF, Svistushkin VM, Nikiforova GN, Volkova PV, Zolotova AV, Kochetkov PA, Mironova AR. Evaluation of different strategies for using steroids in the treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(19):198–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-350>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Внезапное снижение слуха является тревожным симптомом, который обычно заставляет пациента немедленно обратиться к врачу. Одной из возможных причин этого состояния может быть острая сенсоневральная тугоухость (ОСНТ). Примерно 5–20 человек из 100 000 сталкиваются с данным заболеванием. Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 14% людей от 35 до 65 лет и 30% старше имеют проблемы с нарушениями слуха, каждый год в мире регистрируется до 4 000 новых случаев острой сенсоневральной тугоухости. Ожидается, что к 2050 г. каждый десятый человек (около 700 млн) столкнется с подобной проблемой<sup>1</sup> [1, 2]. Для ОСНТ характерно внезапное или быстро развивающееся снижение слуха при поражении структур звуковоспринимающего отдела слухового анализатора от спирального органа улитки до центральной нервной системы [3, 4].

Степень потери слуха при данной патологии может быть разной – от незначительного снижения до полного выпадения звуковосприятия. У подавляющего большинства пациентов, помимо основных проявлений, наблюдаются также снижение разборчивости речи, вестибулярные нарушения, в ряде случаев выявляемые лишь при проведении специфического отоневрологического обследования, и субъективный ушной шум. У более чем 85–90% больных этиология тугоухости остается неизвестной, однако предполагается, что возможными факторами развития данной патологии могут быть гемодинамические нарушения, инфекция, травмы, токсическое воздействие, в т. ч. лекарственных препаратов, опухоли и некоторые другие причины<sup>2</sup> [1–7]. Если не выявлены все возможные причины развития ОСНТ, такое состояние классифицируется как идиопатическое. Диагноз «ОСНТ» устанавливается на основании жалоб, анамнестических данных, акуметрии и аудиологического обследования, отоскопическая картина у таких пациентов не изменена. Для выявления причин развития нарушения звуковосприятия проводятся дополнительные исследования.

При выявлении ОСНТ пациентам рекомендована срочная госпитализация в стационар. У 32–65% больных ОСНТ, по данным литературы, наблюдается спонтанное восстановление слуха [2]. Проведение адекватной терапии у большинства пациентов может способствовать

благоприятному течению патологии, повышению процента редукции выраженности симптоматики и восстановления слуха, однако эффективность всех существующих методов лечения на данный момент дискуссионна. В настоящее время больным ОСНТ рекомендуют различные способы лечения, направленные на улучшение мозговой и лабиринтной гемодинамики, тканевого и клеточного метаболизма, но методом выбора является глюкокортикостероидная (ГКС) терапия, как системная, так и топическая, в т. ч. сочетание разных способов введения стероидов [8].

История применения ГКС больным ОСНТ начинается с 1980 г., когда W.R. Wilson впервые показал их положительное действие при системном использовании по сравнению с плацебо [9, 10]. Эта группа препаратов оказывается эффективной при любом снижении звуковосприятия независимо от причинного фактора. Во внутреннем ухе найдены рецепторы к стероидам, что говорит о возможном влиянии препаратов на электролитный баланс во внутреннем ухе и эндокохлеарный потенциал [11, 12]. Кроме того, стероиды способны усилить кохлеарный кровоток. В научной литературе описан ряд протоколов терапии больных ОСНТ с использованием ГКС, эффективность и безопасность которых подтверждены клиническими исследованиями [13–15]. Однако имеющиеся схемы лечения не всегда приносят желаемый эффект, что делает проблему разработки новых методик стероидной терапии больных ОСНТ чрезвычайно актуальной.

Обзор Кохрейновской библиотеки, посвященный этому вопросу, был опубликован в 2006 г. и обновлен в 2009 г. В одном из приведенных исследований указывается на неэффективность пероральных стероидов, в то время как результаты другого демонстрируют улучшение слуха у 61% пациентов на стероидах против 32% на плацебо [16]. Согласно обзору Conlin и Parnes 2007 г., не найдено доказательств преимущества стероидов перед плацебо, но некоторые метаанализы указывают на небольшой положительный эффект данных лекарственных средств [10, 17, 18]. Стоит учитывать, что применение системных стероидов рекомендуется не более 2 нед., если в эти сроки не наблюдается улучшений, прогноз ОСНТ стоит считать неблагоприятным. К тому же продолжительное использование стероидов может вызвать известные побочные эффекты, делая риски лечения выше ожидаемой пользы [19–22].

Альтернативных методов лечения больных ОСНТ, по эффективности сравнимых с системной стероидной

<sup>1</sup> ВОЗ. Глухота и потеря слуха. 2023. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>.

<sup>2</sup> Там же.

терапией, в арсенале врачей до недавнего времени не было. Однако в ряде исследований продемонстрирован положительный эффект на фоне инtratимпанального введения стероидов. Этот способ обеспечивает адресную доставку лекарственного вещества, минуя гематоэнцефалический барьер, минимизируя системное воздействие стероидов на организм. Такой метод может использоваться как в качестве дополнительного к системной терапии, так и основного при лечении у пациентов с высоким риском развития нежелательных явлений ГКС. В литературе описано инtratимпанальное использование дексаметазона, метилпреднизолона и солумедрола большим с ОСНТ [23–26].

Рекомендуемые дозы дексаметазона варьируются от 8 до 24 мг/мл, метилпреднизолона начинаются от 30 мг/мл и выше [27–29]. Если речь идет о классической инtratимпанальной инъекции, то, как правило, проводится предварительная аппликационная анестезия 10%-ным раствором лидокаина с последующим введением стероидов в барабанную полость через барабанную перепонку. Однако инtratимпанальные инъекции требуют высокой квалификации специалиста, выполняющего данную процедуру, и существенным недостатком является выраженный дискомфорт в процессе проведения инъекции. До настоящего времени оптимальный способ инtratимпанального введения ГКС в барабанную полость, дозировка и частота процедур остаются неопределенными, что обусловило необходимость проведения сравнительного исследования, **целью** которого является оценка эффективности и безопасности различных способов топического и стандартного системного применения дексаметазона в лечении больных ОСНТ, а также определить оптимальные сроки терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, проводимом в клинике болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), участвовал 61 пациент с ОСНТ. Методом случайных чисел всех пациентов, включенных в исследование, разделили на 3 однородные группы в зависимости от используемого метода терапии.

Больным I группы (20 человек) проводилась катетеризация слуховой трубы по общепринятой методике с введением дексаметазона 4 мг/мл в объеме 1,0 мл. Успешность процедуры контролировалась визуализацией жидкости за барабанной перепонкой при отоскопии непосредственно после введения препарата.

Больным II группы (21 пациент) проводилось транстимпанальное введение дексаметазона. Половине пациентов этой группы (первая подгруппа – 11 больных) предварительно выполнялась радиоволновая миринготомия. Данное хирургическое вмешательство проводилось при помощи радиоволнового аппарата частотой 4 МГц под местной инфильтрационной анестезией. В задненижнем квадранте барабанной перепонки под контролем микроскопа накладывалось перфорационное

отверстие диаметром 2 мм при помощи монополярной микродиссекционной иглы (мощностью 10 Вт). В последующем ежедневно проводилось введение раствора дексаметазона в барабанную полость. Перфорационное отверстие закрывалось в среднем через 30 дней у всех пациентов без выраженного рубцевания тканей барабанной перепонки, что соответствует данным литературы [30]. Через сформированную перфорацию в барабанной перепонке ежедневно вводился раствор дексаметазона 4 мг/мл в объеме 0,5 мл. Другим пациентам этой группы (вторая подгруппа – 10 человек) инъекция дексаметазона в аналогичном количестве осуществлялась в задненижнем квадранте барабанной перепонки после аппликационной анестезии 10%-ным раствором лидокаина. Дополнительно этим пациентам выполнялся прокол тимпанальной мембраны в передненижнем отделе (контрапертура) для эвакуации воздуха из барабанной полости. При отсутствии контрапертуры мы практически всегда отмечали обратный ток вводимого препарата из барабанной полости под давлением. Вышеописанная процедура проводилась в течение 14 дней ежедневно.

В настоящее время в нашей клинике дополнительно проведена серия экспериментальных исследований по применению диодного (синего) лазера с длиной волны 445 нм для миринготомии на малых лабораторных животных (самцы шиншиллы), в результате которых получены удовлетворительные результаты. Всего в эксперименте было выполнено 10 лазерных миринготомий. В раннем послеоперационном периоде отмечались минимальные воспалительные явления барабанной перепонки у всех лабораторных животных. Учитывая полученные данные, применение излучения синего лазера для проведения миринготомии, в т.ч. и пациентам с сенсоневральной тугоухостью с целью инtratимпанального введения дексаметазона, является перспективным методом, который можно применять как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике.

Пациентам III группы проводилась системная стероидная терапия по схеме: в 1-й и 2-й дни – 24 мг, 3-й и 4-й дни – 16 мг, 5-й день – 8 мг, 6-й день – 4 мг дексаметазона на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно, на 7-й день – препарат не вводился, 8-й день – 4 мг [7].

Пациенты всех наблюдаемых групп в процессе лечения ежедневно оценивали субъективный дискомфорт по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ), динамика шума в ушах также оценивалась с помощью ВАШ. Оценка результатов лечения проводилась по критериям Сигеля. Улучшение звуковосприятия на 25 дБ или больше расценивалось как полное восстановление слуха, от 15 дБ и 25 дБ с порогом слуха после терапии от 25 до 45 дБ – как частичное восстановление, снижение порога слуха более чем на 15 дБ с порогом после лечения выше 45 дБ – как улучшение. Если слух улучшался менее чем на 15 дБ или порог слуха после лечения достигал 75 дБ, это расценивалось как отсутствие эффекта.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе эффективности лечения в трех группах результаты на начальной стадии были разделены на две подгруппы: с положительным исходом лечения (подгруппа Эффект «+») и без видимых результатов (подгруппа Эффект «-»). К первой подгруппе относились случаи полного, частичного восстановления и улучшения слуха, ко второй – случаи, когда состояние слуха оставалось прежним или ухудшалось (табл. 1). Через 7 дней все три группы статистически значимо по результатам лечения не различались ( $p = 0,37$ ). Через 14 дней, 1 мес. и 6 мес. в группах также статистически значимых различий по результатам лечения не было ( $p = 0,50$ ). Эффективность лечения в наблюдаемых группах показана на рис. 1.

- **Таблица 1.** Эффективность терапии в 3 группах в разные сроки от начала лечения
- **Table 1.** Efficacy of therapy in 3 groups within different periods from start of therapy

| Сроки наблюдения | Сравниваемые группы | Эффект «+» |      | Эффект «-» |      | Всего |       |
|------------------|---------------------|------------|------|------------|------|-------|-------|
|                  |                     | Абс.       | %    | Абс.       | %    | Абс.  | %     |
| 7 дней           | I группа            | 15         | 75,0 | 5          | 25,0 | 20    | 100,0 |
|                  | II группа           | 12         | 57,0 | 9          | 43,0 | 21    | 100,0 |
|                  | III группа          | 11         | 55,0 | 9          | 45,0 | 20    | 100,0 |
| 14 дней          | I группа            | 16         | 80,0 | 4          | 20,0 | 20    | 100,0 |
|                  | II группа           | 17         | 81,0 | 4          | 19,0 | 21    | 100,0 |
|                  | III группа          | 13         | 65,0 | 7          | 35,0 | 20    | 100,0 |
| 1 месяц          | I группа            | 16         | 80,0 | 4          | 20,0 | 20    | 100,0 |
|                  | II группа           | 17         | 81,0 | 4          | 19,0 | 21    | 100,0 |
|                  | III группа          | 13         | 65,0 | 7          | 35,0 | 20    | 100,0 |
| 6 месяцев        | I группа            | 16         | 80,0 | 4          | 20,0 | 0     | 100,0 |
|                  | II группа           | 17         | 81,0 | 4          | 19,0 | 21    | 100,0 |
|                  | III группа          | 13         | 65,0 | 7          | 35,0 | 20    | 100,0 |

- **Таблица 2.** Эффективность терапии в разные сроки от начала терапии
- **Table 2.** Efficacy of therapy within different periods from start of therapy

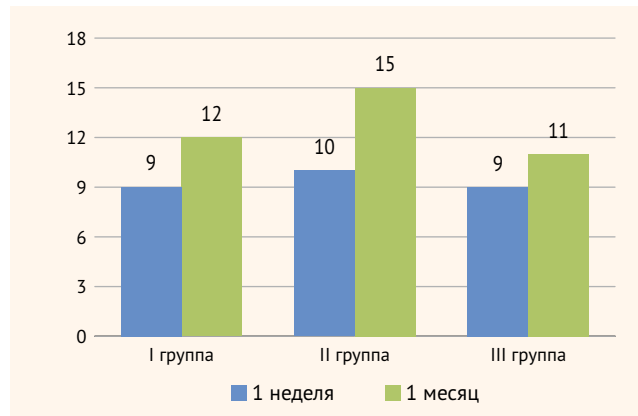
| Группа     | Сроки наблюдения | ПВС  |      | ЧВС  |     | УС   |      | БИ   |      | Ухудшение |     |
|------------|------------------|------|------|------|-----|------|------|------|------|-----------|-----|
|            |                  | Абс. | %    | Абс. | %   | Абс. | %    | Абс. | %    | Абс.      | %   |
| Группа I   | 7 дней           | 9    | 45,0 | 1    | 5,0 | 5    | 25,0 | 5    | 25,0 | 0         | 0,0 |
| Группа II  |                  | 10   | 47,5 | 0    | 0,0 | 2    | 9,5  | 9    | 43,0 | 0         | 0,0 |
| Группа III |                  | 9    | 45,0 | 1    | 5,0 | 1    | 5,0  | 9    | 45,0 | 0         | 0,0 |
| Группа I   | 14 дней          | 12   | 60,0 | 1    | 5,0 | 3    | 15,0 | 4    | 20,0 | 0         | 0,0 |
| Группа II  |                  | 14   | 66,5 | 2    | 9,5 | 1    | 5,0  | 4    | 19,0 | 0         | 0,0 |
| Группа III |                  | 11   | 55,0 | 1    | 5,0 | 1    | 5,0  | 7    | 35,0 | 0         | 0,0 |
| Группа I   | 6 мес.           | 12   | 60,0 | 1    | 5,0 | 3    | 15,0 | 4    | 20,0 | 0         | 0,0 |
| Группа II  |                  | 15   | 71,0 | 1    | 5,0 | 1    | 5,0  | 4    | 19,0 | 0         | 0,0 |
| Группа III |                  | 11   | 55,0 | 1    | 5,0 | 1    | 5,0  | 7    | 35,0 | 0         | 0,0 |

При детальном рассмотрении результатов через 6 мес. после лечения обнаружено, что наиболее выраженные различия между группами в позитивной динамике наблюдаются в частоте полного восстановления слуха (ПВС). Интересно отметить, что во II группе этот показатель достигал 71% (15 человек), тогда как в I группе он составлял 60% (12 человек). В III группе процент пациентов с ПВС был самым низким и равнялся 55% (11 человек). Данные приведены в табл. 2.

В I группе средний порог слуха ( $СЗП_{общ}$ ) до начала лечения был  $31,41 \pm 12,00$  дБ, а через 6 мес. он снизился до  $15,71 \pm 6,41$  дБ ( $p < 0,05$ ). За этот период  $СЗП_{общ}$  уменьшился на  $15,7 \pm 5,59$  дБ, причем наибольшее снижение – на  $15,63 \pm 5,63$  дБ – отмечено к 14-му дню терапии. Впоследствии изменения составили всего  $0,08 \pm 0,03$  дБ, что не является статистически значимым ( $p > 0,05$ ).

Во II группе  $СЗП_{общ}$  до лечения был  $30,21 \pm 13,26$  дБ. Через 6 мес. он снизился до  $14,23 \pm 5,69$  дБ ( $p < 0,05$ ). В течение этого времени  $СЗП_{общ}$  уменьшился на  $15,98 \pm 7,57$  дБ. Как и в первой группе, максимальное

- **Рисунок 1.** Количество больных с полным восстановлением слуха через 1 нед. и через 1 мес. после проведенной терапии для 3 групп
- **Figure 1.** Number of patients with complete hearing restoration one week and one month after therapy for 3 groups

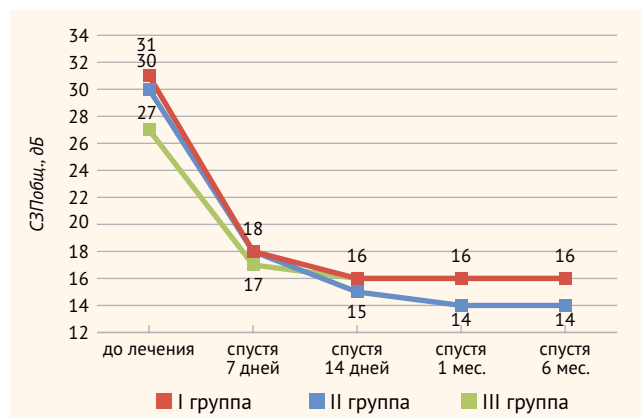


снижение на  $15,86 \pm 7,59$  дБ произошло к 14-му дню. Дальнейшие изменения, составляющие  $0,12 \pm 0,02$  дБ, оказались незначимыми ( $p > 0,05$ ).

В III группе СЗП<sub>общ</sub> до начала терапии составлял  $27,03 \pm 9,71$  дБ. Через 6 мес. этот показатель снизился до  $16,08 \pm 6,82$  дБ ( $p < 0,05$ ). Максимальный эффект, снижение на  $9,43 \pm 2,46$  дБ, был зафиксирован на 7-й день

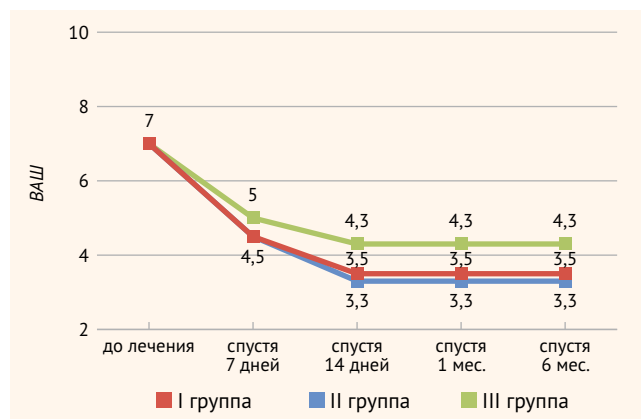
● **Рисунок 2.** Динамика изменения слуха в 3 группах в течение 6 мес.

● **Figure 2.** Trends of changes in hearing in 3 groups within 6 months



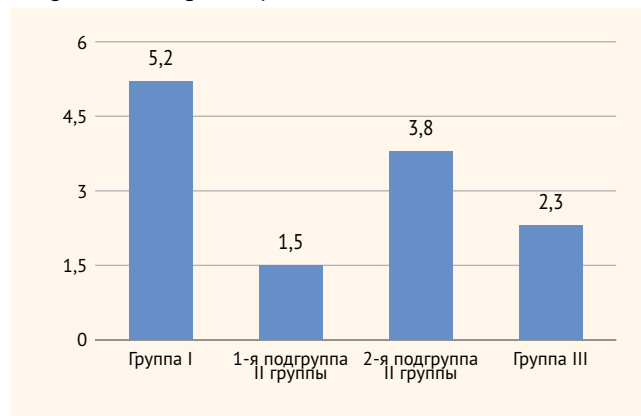
● **Рисунок 3.** Динамика изменения интенсивности шума в 3 группах в течение 6 мес.

● **Figure 3.** Trends of changes in noise intensity in 3 groups within 6 months



● **Рисунок 4.** Средний показатель боли по ВАШ

● **Figure 4.** Average VAS pain score



лечения. Дальнейшие изменения величины СЗП<sub>общ</sub> оказались статистически незначимыми: с 7-го по 14-й день – изменение на  $1,46 \pm 0,41$  дБ и с 14-го дня до 6-го мес. –  $0,06 \pm 0,02$  дБ.

Так, значительное улучшение в I и II группах проявлялось в первые две недели терапии, в то время как в III группе наиболее выраженные изменения произошли в первую неделю лечения (рис. 2).

Анализируя данные ВАШ по изменению шума, отмечается положительная динамика по всем 3 группам. Однако спустя первую неделю лечения в группах с транстубарным и транстимпанальным введением интенсивность шума была менее выражена по сравнению с группой, получавшей стероиды системно. Данная тенденция сохранялась до конца лечения и в течение всего периода наблюдений за больными. Через 6 мес. с начала лечения интенсивность шума в I группе сократилась до 3,45 баллов от изначальных 7,35. Во II группе – до 3,2 баллов от изначальных 7,23 и в III группе уменьшение интенсивности шума сократилось менее чем в 2 раза – до 4,2 баллов от изначальных 7,1 (рис. 3).

По данным ВАШ, следует отметить, что наибольший дискомфорт в течение всего лечения испытывали больные первой группы (транстубарный): 5,2 балла, наименьший показатель в 1-й подгруппе II группы больных – 1,5 балла (рис. 4).

Влияние на эффективность терапии оказывали такие факторы, как возраст пациента, степень потери слуха, продолжительность лечения с момента начала болезни. Данные о распределении этих факторов среди пациентов, показавших положительные и отрицательные результаты лечения через месяц, представлены в табл. 3.

Анализируя приведенные факторы, можно отметить, что возраст пациентов статистически значимо влияет

● **Таблица 3.** Распространенность изучаемых факторов в зависимости от исхода заболевания

● **Table 3.** Prevalence of the studied factors depending on the outcome of the disease

| Фактор               | Значение фактора | Эффект «+» (ПВС, ЧВС, УС) |       | Эффект «-» (БИ, ухудшение) |      | Всего |       |
|----------------------|------------------|---------------------------|-------|----------------------------|------|-------|-------|
|                      |                  | Абс.                      | %     | Абс.                       | %    | Абс.  | %     |
| Возраст              | До 35 лет        | 14                        | 93,0  | 1                          | 7,0  | 15    | 100,0 |
|                      | 36–50 лет        | 14                        | 74,0  | 5                          | 26,0 | 19    | 100,0 |
|                      | 51 год и старше  | 21                        | 78,0  | 6                          | 22,0 | 27    | 100,0 |
| Степень тугоухости   | I                | 37                        | 71,0  | 15                         | 29,0 | 52    | 100,0 |
|                      | II               | 7                         | 100,0 | 0                          | 0    | 7     | 100,0 |
|                      | III              | 1                         | 100,0 | 0                          | 0    | 1     | 100,0 |
|                      | IV               | 1                         | 100,0 | 0                          | 0    | 1     | 100,0 |
| Время начала лечения | До 7 дней        | 21                        | 72,0  | 28                         | 28,0 | 29    | 100,0 |
|                      | 8–14 дней        | 17                        | 89,5  | 10,5                       | 10,5 | 19    | 100,0 |
|                      | > 14 дней        | 9                         | 75    | 25                         | 25,0 | 12    | 100,0 |

на результаты лечения ( $p < 0,05$ ). Обнаружена корреляция между возрастом и снижением эффективности лечения: в младшей группе (до 35 лет) доля положительных результатов составляла 93% (14 пациентов из 15), в то время как в группах 36–50 лет и 51 год и старше эти показатели составили 74% (14 пациентов из 19) и 78% (21 пациент из 27) соответственно. Однако степень нарушения слуха на исход лечения статистически значимого воздействия не оказала. Результаты исследования показали, что успешность терапии коррелирует со сроками ее начала. Когда лечение начинается спустя 15 дней после первых симптомов, наблюдается статистически подтвержденное снижение доли полных случаев восстановления слуха (ПВС). При применении терапии в первые 7 или 14 дней доля ПВС через месяц составляет 62% и 72% соответственно. При задержке лечения более чем на 15 дней этот показатель снижается до 46%.

Два ключевых фактора, влияющих на результативность лечения, – это возраст пациента и сроки начала терапевтического воздействия. Нарушение слуха не имеет статистически значимого влияния на исход. Заметно снижение положительных результатов у пациентов, которые старше 35 лет, а также у тех, кто начал лечение спустя 15 дней от начала заболевания.

## ВЫВОДЫ

Предложенный метод транстимпанального введения ГКС пациентам с ОСНТ после применения радиоволновой мириготомии представляет собой безопасный и эффективный подход для доставки медикаментов к лабиринтовым окнам. Этот метод обеспечивает визуальное наблюдение и оптимальное введение препарата в барабанное пространство. Перспективным является

дальнейшая разработка метода мириготомии лучом синего лазера.

Транстимпанальное и транстубарное введение стероидов для лечения ОСНТ по эффективности сравнимы с классической системной стероидной терапией. Однако доля пациентов с полным восстановлением слуха при транстимпанальном (81%) и транстубарном (80%) методах превосходит результаты системной терапии (65%).

Субъективно наиболее предпочтительным для пациентов является транстимпанальное введение препарата после радиоволновой мириготомии. Уровень субъективного дискомфорта во время лечения составил всего 1,5 балла из 10, в отличие от 5,2 баллов при транстубарном методе и 2,3 баллов – при системном введении. Побочные эффекты наблюдались у 4,8% пациентов при транстимпанальном методе в сравнении с 15% – при транстубарном и 20% – при системном введении.

Лечение следует начинать как можно раньше, после обнаружения первых симптомов заболевания, с целью максимизировать вероятность полного восстановления слуха. Перед применением транстубарного метода стероидной терапии важно произвести диагностику верхних дыхательных путей, чтобы убедиться в отсутствии препятствующих патологий. Транстимпанальный метод введения стероидов имеет ограничение: его не рекомендуется использовать при наличии экзостоза или остеомы наружного слухового прохода. Хотя все методы стероидного лечения можно считать альтернативными друг другу, комбинирование системной и локальной стероидной терапии обычно дает наилучший результат при условии отсутствия противопоказаний.

Поступила / Received 22.09.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 09.10.2023  
Принята в печать / Accepted 10.10.2023

## Список литературы / References

- Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, Guay ME. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996;29(3):393–405. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8743339>.
- Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*. 1996;17(4):529–536. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8841697>.
- Дайхес НА, Мачалов АС. *Акустическая импедансометрия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 96 с.
- Бабияк ВИ, Накатис ЯА. *Клиническая оториноларингология: руководство для врачей*. СПб.: Гиппократ; 2005. 800 с.
- Tiong TS. Prognostic indicators of management of sudden sensorineural hearing loss in an Asian hospital. *Singapore Med J*. 2007;48(1):45–49. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17245516>.
- Морозова СВ, Зайцева ОВ. Комплексный подход к лечению больных острой нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза. *Южно-Российский медицинский журнал*. 2001;(1–2). Режим доступа: <https://journals.medi.ru/68101.htm>.
- Morozova SV, Zaitseva OV. An integrated approach to the treatment of patients with acute sensorineural hearing loss of vascular genesis. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2001;(1–2). (In Russ.) Available at: <https://journals.medi.ru/68101.htm>.
- Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1977;86(4):463–480. <https://doi.org/10.1177/000348947708600406>.
- Таваркиладзе ГА, Мачалов АС, Никитин МВ, Бобошко МЮ, Сапожников ЯМ, Карнеева ОВ и др. *Нейросенсорная тугоухость у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2023. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/518\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/518_3).
- Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Arch Otolaryngol*. 1980;106(12):772–776. <https://doi.org/10.1001/archotol.1980.00790360050013>.
- Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: I. A systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(6):573–581. <https://doi.org/10.1001/archotol.133.6.573>.
- Shirwany NA, Seidman MD, Tang W. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *Am J Otol*. 1998;19(2):230–235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9520062>.
- Stokroos RJ, Albers FWJ, Schirm J. The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Am J Otol*. 1998;19(4):447–452. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9661753>.
- Labus J, Breil J, Stützer H, Michel O. Meta-analysis for the effect of medical therapy Vs. placebo on recovery of idiopathic sudden hearing loss. *Laryngoscope*. 2010;120(9):1863–1871. <https://doi.org/10.1002/lary.21011>.
- Косяков СЯ, Атанесян АГ, Гуненков АВ. Местная терапия острой сенсоневральной тугоухости путем интратимпанального введения стероидов. *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(3):74–78. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/3/030042-46682012320>.
- Kosiakov SI, Atanesian AG, Gunenkov AV. Local therapy of acute sensorineural deafness by means of intratympanic administration of steroids. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;77(3):74–78. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2012/3/030042-46682012320>.
- Вишняков ВВ, Сорокина МВ. Транстимпанальное введение стероидов при лечении острой нейросенсорной тугоухости. *Вестник оторинола-*

- рингологии. 2014;(4):55–58. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/4/030042-46682014414>. Vishniakov VV, Sorokina MV. The transtympanic administration of steroids for the treatment of acute sensorineural hearing impairment. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(4):55–58. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/4/030042-46682014414>.
16. Tucci DL, Farmer JC, Kitch RD, Witsell DL. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir. *Otol Neurotol*. 2002;23(3):301–308. <https://doi.org/10.1097/00129492-200205000-00012>.
  17. Westerlaken BO, Stokroos RJ, Wit HP, Dhooge IJM, Albers FWJ. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy: A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(11):993–1000. <https://doi.org/10.1177/000348940311201113>.
  18. Stokroos RJ, Albers FWJ, Schirm J. Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Antiviral treatment of experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108(5):423–428. <https://doi.org/10.1177/000348949910800501>.
  19. Banerjee A, Parnes LS. Intratympanic corticosteroids for sudden idiopathic sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2005;26(5):878–881. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000185052.07513.5a>.
  20. Slattery WH, Fisher LM, Iqbal Z, Friedman RA, Liu N. Intratympanic steroid injection for treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133(2):251–259. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.05.015>.
  21. Fitzgerald DC, McGuire JF. Intratympanic steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007;116(4):253–256. <https://doi.org/10.1177/000348940711600405>.
  22. Shin JJ, Rauch SD. Sudden sensorineural hearing loss. In: *Evidence-Based Otolaryngology*. 2008.
  23. Chandrasekhar SS. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: Clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol*. 2001;22(1):18–23. <https://doi.org/10.1097/00129492-200101000-00005>.
  24. Xenellis J, Papadimitriou N, Nikolopoulos T, Maragoudakis P, Segas J, Tzagaroulakis A et al. Intratympanic steroid treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A control study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(6):940–945. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.03.081>.
  25. Selivanova OA, Gouveris H, Victor A, Amadee RG, Mann W. Intratympanic dexamethasone and hyaluronic acid in patients with low-frequency and Ménière's-associated sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2005;26(5):890–895. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000185050.69394.48>.
  26. Jiang K, Li S, Cheng L, Yang J. Intratympanic methylprednisolone administration promotes the recovery of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a retrospective case-control study. *Acta Otolaryngol*. 2018;138(11):998–1003. <https://doi.org/10.1080/00016489.2018.1504170>.
  27. Battaglia A, Lualhati A, Burchette R, Cueva RA. Combination Therapy for the Treatment of Idiopathic SSNHL. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147(2):83. <https://doi.org/10.1177/0194599812451438a147>.
  28. Berjis N, Soheilipour S, Musavi A, Hashemi S. Intratympanic dexamethasone injection vs methylprednisolone for the treatment of refractory sudden sensorineural hearing loss. *Adv Biomed Res*. 2016;5:111. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.184277>.
  29. Patel M, Agarwal K, Arshad Q, Hariri M, Rea P, Seemungal BM et al. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet*. 2016;388(10061):2753–2762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31461-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31461-1).
  30. Свистушкин ВМ, Золотова АВ, Смирнова ОД, Никифорова ГН. Применение метода радиоволновой миринготомии в условиях эксперимента и в клинической практике. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(1):52–55. <https://doi.org/10.17116/otorino201782152-55>. Svistushkin VM, Zolotova AV, Smirnova OD, Nikiforova GN. The application of the method of radiofrequency myringotomy under the experimental conditions and in the clinical practice. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;82(1):52–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201782152-55>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – В.Ф. Гергиев, П.В. Волкова

Концепция и дизайн исследования – В.Ф. Гергиев, В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова

Написание текста – В.Ф. Гергиев, П.В. Волкова

Сбор и обработка материала – В.Ф. Гергиев, П.В. Волкова

Обзор литературы – В.Ф. Гергиев, П.В. Волкова, Г.Н. Никифорова, А.В. Золотова

Перевод на английский язык – В.Ф. Гергиев

Анализ материала – В.Ф. Гергиев, В.М. Свистушкин, П.В. Волкова, Г.Н. Никифорова

Статистическая обработка – В.Ф. Гергиев, П.В. Волкова, Г.Н. Никифорова

Редактирование – Г.Н. Никифорова, А.Р. Миронова

Утверждение окончательного варианта статьи – В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, А.В. Золотова, П.А. Кочетков

### Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir F. Gergiev, Polina V. Volkova

Study concept and design – Vladimir F. Gergiev, Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova

Text development – Vladimir F. Gergiev, Polina V. Volkova

Collection and processing of material – Vladimir F. Gergiev, Polina V. Volkova

Literature review – Vladimir F. Gergiev, Galina N. Nikiforova, Polina V. Volkova, Anna V. Zolotova

Translation into English – Vladimir F. Gergiev

Material analysis – Vladimir F. Gergiev, Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Polina V. Volkova

Statistical processing – Vladimir F. Gergiev, Galina N. Nikiforova, Polina V. Volkova

Editing – Galina N. Nikiforova, Anna R. Mironova

Approval of the final version of the article – Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Anna V. Zolotova, Petr A. Kochetkov

### Информация об авторах:

**Гергиев Владимир Феликсович**, врач-оториноларинголог 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/0000-0002-5353-6373>; [gergiev\\_v\\_f@staff.sechenov.ru](mailto:gergiev_v_f@staff.sechenov.ru)

**Свистушкин Валерий Михайлович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, 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/0000-0002-1257-9879>; [svistushkin\\_v\\_m@staff.sechenov.ru](mailto:svistushkin_v_m@staff.sechenov.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; <https://orcid.org/0000-0002-8617-0179>; [nikiforova\\_g\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:nikiforova_g_n@staff.sechenov.ru)

**Волкова Полина Владимировна**, врач-оториноларинголог 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/0009-0000-7378-3542>; [volkova\\_p\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:volkova_p_v@staff.sechenov.ru)

**Золотова Анна Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3700-7367>; [zolotova\\_a\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:zolotova_a_v@staff.sechenov.ru)

**Кочетков Петр Александрович**, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа, заведующий отделением оториноларингологии 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/0000-0002-5778-629X>; [kochetkov\\_p\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:kochetkov_p_a@staff.sechenov.ru)

**Миронова Анна Руслановна**, ординатор-оториноларинголог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3877-0935>; [miroнова\\_a\\_v@student.sechenov.ru](mailto:miroнова_a_v@student.sechenov.ru)

#### **Information about the authors:**

**Vladimir F. Gergiev**, Otorhinolaryngologist 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/0000-0002-5353-6373>; [gergiev\\_v\\_f@staff.sechenov.ru](mailto:gergiev_v_f@staff.sechenov.ru)

**Valery M. Svistushkin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Diseases Ear, Throat and Nose, 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/0000-0002-1257-9879>; [svistushkin\\_v\\_m@staff.sechenov.ru](mailto:svistushkin_v_m@staff.sechenov.ru)

**Galina N. Nikiforova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department 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/0000-0002-8617-0179>; [nikiforova\\_g\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:nikiforova_g_n@staff.sechenov.ru)

**Polina V. Volkova**, Otorhinolaryngologist 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/0009-0000-7378-3542>; [volkova\\_p\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:volkova_p_v@staff.sechenov.ru)

**Anna V. Zolotova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department 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/0000-0002-3700-7367>; [zolotova\\_a\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:zolotova_a_v@staff.sechenov.ru)

**Petr A. Kochetkov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of the Ear, Throat and Nose Diseases Clinic, Head of the Department of Otorhinolaryngology 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/0000-0002-5778-629X>; [kochetkov\\_p\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:kochetkov_p_a@staff.sechenov.ru)

**Anna R. Mironova**, Resident-Otorhinolaryngologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3877-0935>; [miroнова\\_a\\_v@student.sechenov.ru](mailto:miroнова_a_v@student.sechenov.ru)

# География пациентов федерального лор-стационара до и после пандемии COVID-19: изменение пространственных паттернов и характеристик

А.А. Корнеев<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5870-8042>, [korneyenkov@gmail.com](mailto:korneyenkov@gmail.com)

П.А. Овчинников<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5235-085X>, [generallor@mail.ru](mailto:generallor@mail.ru)

Е.Э. Вяземская<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4141-2226>, [vyazemskaya.elena@gmail.com](mailto:vyazemskaya.elena@gmail.com)

А.Ю. Медведева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-6921-5299>, [smandtafo@yandex.ru](mailto:smandtafo@yandex.ru)

Ю.К. Янов<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9195-128X>, [9153864@mail.ru](mailto:9153864@mail.ru)

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

<sup>2</sup> 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого; 143409, Россия, Московская обл., Красногорск, ул. Светлая, д. 11

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

## Резюме

**Введение.** В период пандемии COVID-19 доступность плановой специализированной медицинской помощи значительно уменьшилась. Помимо экономических, социальных, культурных, организационных и языковых факторов, доступность медицинской помощи включает и географический. В нашей стране географические барьеры являются важным негативным фактором, препятствующим доступности медицинской помощи для пациентов, проживающих вдали от областных и федеральных центров.

**Цель.** Дать косвенное представление об изменении доступности специализированной медицинской оториноларингологической помощи, описать порядок проведения пространственного анализа географической доступности медицинской помощи.

**Материалы и методы.** Проведен анализ изменений пространственных характеристик места проживания пациентов, поступивших на стационарное лечение в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи до и после начала пандемии COVID-19. Использованы обезличенные данные 32 304 пациентов, проходивших стационарное лечение с января 2016 по декабрь 2022 г. В качестве методов исследования использовались описательная статистика, пространственная статистика, непараметрические методы проверки гипотез (критерий Уилкоксона для независимых выборок), отношение шансов для бинарных факторов и исходов, обрабатываемых в программной среде R, построенных на базе картографии OpenStreetMap с геокодированием QGIS.

**Результаты и обсуждение.** В исследовании были получены географические паттерны мест проживания (локаций) стационарных пациентов до и после COVID-19, произведена визуальная оценка их изменений. Вычислены расстояния между местом проживания пациентов и местом оказания лор-помощи, выполнена проверка гипотез о равенстве средней географической дистанции до мест проживания пациентов до и после пандемии. Произведен подсчет пациентов и площадей зон ядерной оценки плотности вероятности локаций пациентов на территории страны до и после пандемии. В качестве дизайна исследования было использовано наблюдательное аналитическое ретроспективное исследование пространственных характеристик стационарных пациентов, в котором в качестве фактора выступало событие начала пандемии COVID-19.

**Заключение.** В целом после возобновления плановой стационарной оториноларингологической помощи ее доступность, которую косвенно можно оценить с помощью пространственного статистического анализа мест жительства пациентов федерального бюджетного учреждения, не изменилась.

**Ключевые слова:** география пандемии, пространственный анализ, географическая доступность медицинской помощи, пространственная статистика, медицинская география, OpenStreetMap, QGIS, R language

**Для цитирования:** Корнеев АА, Овчинников ПА, Вяземская ЕЭ, Медведева АЮ, Янов ЮК. География пациентов федерального лор-стационара до и после пандемии COVID-19: изменение пространственных паттернов и характеристик. *Медицинский совет.* 2023;17(19):206–215. <https://doi.org/10.21518/ms2023-395>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Geography of patients in the federal ENT hospital before and after the COVID-19 pandemic: changing spatial patterns and characteristics

Aleksei A. Korneyenkov<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5870-8042>, [korneyenkov@gmail.com](mailto:korneyenkov@gmail.com)

Pavel A. Ovchinnikov<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5235-085X>, [generallor@mail.ru](mailto:generallor@mail.ru)

Elena E. Vyazemskaya<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4141-2226>, [vyazemskaya.elena@gmail.com](mailto:vyazemskaya.elena@gmail.com)

**Anna Yu. Medvedeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-6921-5299>, [smandtafo@yandex.ru](mailto:smandtafo@yandex.ru)

**Yuri K. Yanov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9195-128X>, [9153864@mail.ru](mailto:9153864@mail.ru)

<sup>1</sup> Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

<sup>2</sup> 3<sup>rd</sup> Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky; 11, Svetlaya St., Krasnogorsk, Moscow Region, 143409, Russia

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

## Abstract

**Introduction.** During the COVID-19 pandemic, access to elective specialized healthcare has decreased significantly. In addition to economic, social, cultural, organizational and language factors, access to healthcare also includes geographic factors. In our country, geographical barriers are an important negative factor hampering access to healthcare for patients living far from regional and federal centres.

**Aim.** This analysis provides an indirect view of the change in the availability of specialized medical otorhinolaryngological care. Describe the procedure for conducting a spatial analysis of the geographic accessibility of medical care.

**Materials and methods.** The study analyzed changes in the spatial characteristics of the place of residence of patients admitted for inpatient treatment at the St Petersburg Research Institute of Ear, Nose and Speech Throat before and after the onset of the COVID-19 pandemic. The study materials used anonymized data of 32,304 patients who were treated in a 24-hour hospital at the St Petersburg Research Institute of Ear, Nose and Throat and Speech from January 2016 to December 2022. Descriptive statistics, spatial statistics, non-parametric methods for testing hypotheses (Wilcoxon criterion for independent samples), odds ratio for binary factors and outcomes processed in the R software environment, built on the basis of OpenStreetMap cartography with QGIS geocoding, were used as research methods.

**Results and discussion.** In the study, geographic patterns of places of residence (locations) of inpatients before and after COVID-19 were obtained, and a visual assessment of their changes was made. The distances between the place of residence of patients and the place of provision of ENT care were calculated, and hypotheses were tested on the equality of the average geographical distance to the places of residence of patients before and after the pandemic. A count of patients and areas of zones of nuclear assessment of the probability density of patient locations in the country before and after the pandemic was made. The design of the study was an observational analytical retrospective study of the spatial characteristics of inpatients, in which the event of the onset of the COVID-19 pandemic acted as a factor.

**Conclusion.** In general, after the resumption of planned inpatient otorhinolaryngological care, its availability, which can indirectly be assessed using a spatial statistical analysis of the places of residence of patients of a federal budgetary institution, has not changed.

**Keywords:** pandemic geography, spatial analysis, geographic accessibility of medical care, spatial statistics, medical geography, OpenStreetMap, QGIS, R software environment

**For citation:** Korneenkov AA, Ovchinnikov PA, Vyazemskaya EE, Medvedeva AY, Yanov YuK. Geography of patients in the federal ENT hospital before and after the COVID-19 pandemic: changing spatial patterns and characteristics. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(19):206–215. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-395>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 оказала катастрофический эффект на здравоохранение, который изучается и обобщается до сих пор. Во всем мире системы здравоохранения подвергались тщательной проверке на предмет их способности справляться с пандемией COVID-19 или подобными пандемиями в будущем [1–9].

В настоящее время различные ограничения для населения и медицинских организаций (МО), связанные с COVID-19, в полной мере еще не сняты. Однако в целом эпидемиологическая ситуация уже находится в стабильном и контролируемом состоянии, когда возможно исследовать долгосрочные эффекты пандемии на население и систему здравоохранения. Уже сейчас возможно изучение системных факторов, данные о которых были бесполезны в острой фазе пандемии, так как их отрицательное влияние невозможно было нивелировать из-за отсутствия возможностей здравоохранения, необходимых ресурсов или знаний.

Одной из главных вызываемых пандемией проблем являлось ее оттягивание на себя ресурсов системы

здравоохранения и вынужденные в силу разных причин ограничения на оказание специализированной медицинской помощи [10]. В период пандемии МО отменяли плановое оказание специализированной медицинской помощи, делая ее малодоступной для местных жителей, а в случае МО федерального подчинения – для всего населения страны.

На фоне снижения эмоциональной готовности медицинского персонала к работе в условиях пандемии [11, 12], введения обязательного тестирования на COVID-19 при поступлении на плановое стационарное лечение при отсутствии или недостатке тестов, а также других многочисленных условий и ограничений значительно уменьшилась доступность плановой специализированной медицинской помощи.

Как известно, доступность медицинской помощи – это свободный доступ к службам здравоохранения вне зависимости от географических, экономических, социальных, культурных, организационных и языковых барьеров. Учитывая размеры нашей страны, географические барьеры являются важным негативным фактором, препятствующим доступности медицинской помощи для

проживающих вдали от областных и федеральных центров граждан.

Способы борьбы с географическими барьерами известны: это организация оказания медицинской помощи по принципу приближенности к месту жительства пациента (МЖП), работы или обучения; размещение МО исходя из потребностей населения; обеспечение транспортной доступности МО для всех групп населения, в т. ч. инвалидов. Они обеспечивают приемлемые уровни доступности в обычное время, однако в условиях пандемии, когда жители существенно ограничены в передвижении (в т. ч. из-за требований тестирования на COVID-19, перебоев в работе транспорта), возникает выраженное неравенство в доступности специализированной медицинской помощи гражданам страны.

Пространственным аспектам заболеваемости и оказания медицинской помощи сейчас уделяется достаточно много внимания ввиду возможностей использования геокодирования мест (локаций – географических координат МЖП, поступивших на лечение), связанных со здоровьем человека, и последующим пространственным статистическим анализом этих данных. Этому способствуют многочисленные медицинские регистры, базы данных о случаях оказания медицинской помощи и т. д. Учитывая, что проблема географических барьеров и влияния пространственных факторов на доступность медицинской помощи в условиях пандемии многогранна, мы выбрали для изучения один ее аспект – географическую доступность плановой стационарной специализированной оториноларингологической медицинской помощи до и после начала пандемии COVID-19.

Особый интерес представляет оториноларингологическая медицинская помощь тем, что, по сути, пациент с COVID-19 в подавляющем числе случаев из-за первых проявлений болезни становится пациентом лор-специалиста [6–9] со всеми потенциально вытекающими неблагоприятными последствиями для системы оказания лор-помощи, которая становится наиболее уязвимой из всех других медицинских специальностей.

В нашей стране опубликовано достаточно много работ в области пространственного анализа в оториноларингологии [11, 13–15]. Они посвящены анализу влияния различных пространственных факторов на распространенность оториноларингологических заболеваний, определению оптимального расположения центров оказания оториноларингологической помощи на основе пространственной кластеризации и др.

В данной статье рассматривается работа Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи (СПб НИИ лор), являющегося одним из федеральных центров по оказанию специализированной оториноларингологической помощи населению страны (федеральный лор-стационар).

Можно предположить, что с увеличением географических барьеров на стационарное лечение поступают пациенты из более географически близких регионов проживания (среднее расстояние до МЖП уменьшается). При этом вероятно, что больше поступает пациентов

из городов (централизация), чем из удаленных населенных пунктов (более выраженная централизация).

**Цель исследования** – провести анализ изменений пространственных характеристик (удаленности, паттернов) на основе данных о МЖП СПб НИИ лор после начала пандемии COVID-19 как косвенного показателя, характеризующего доступность (и ее изменение) специализированной медицинской оториноларингологической помощи.

**Задачи:**

- получение географических паттернов МЖП (локаций) федерального лор-стационара до и после COVID-19, визуальная оценка изменений;
- нахождение расстояния между локациями пациентов и местом оказания лор-помощи;
- проверка гипотез о равенстве средней географической дистанции до МЖП до и после пандемии;
- проверка гипотезы об изменении дисперсии расстояния, о неслучайности процесса;
- подсчет пациентов и площадей зон KDE (Kernel Density Estimation – ядерная оценка плотности) в разных категориях плотности вероятности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

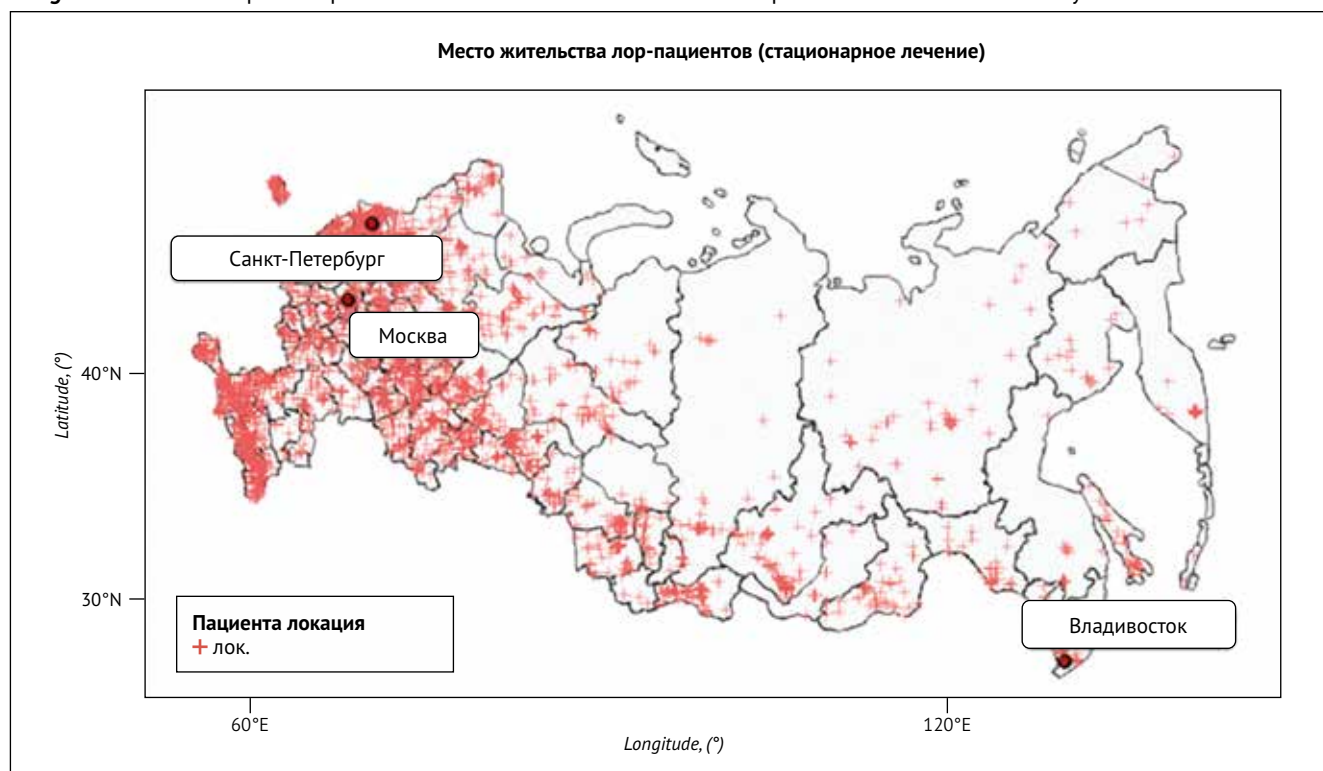
Исследование выполнялось по дизайну наблюдательного ретроспективного аналитического исследования, в котором время начала пандемии COVID-19 выступало в качестве фактора. Влияние этого фактора оценивалось с помощью нескольких показателей: долей иногородних пациентов, среднего расстояния до МЖП, размеров областей 95%-й плотности вероятности локаций пациентов.

В качестве материалов исследования использованы обезличенные данные пациентов, проходивших стационарное лечение в СПб НИИ лор (Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9) с января 2016 по декабрь 2022 г. (рис. 1). Использовали обезличенные данные случаев стационарного лечения в клиниках института (включающие МЖП и дату стационарного лечения).

Карта Российской Федерации с субъектами и городами получена через известный некоммерческий веб-картографический проект OpenStreetMap (OSM) с помощью запросов веб-инструмента Overpass Turbo (overpass-turbo.eu). Локации пациентов были искусственно зашумлены с введенной случайной ошибкой (ε) до 5 сек дуги параллелей и меридианов (что составляет для широты Москвы примерно 100 м) и геокодированы с помощью разных бесплатных сервисов геокодирования из программы QGIS (сервисы mmqgis в версии QGIS 3.10.7-A Coruña).

В качестве основного программного продукта для решения пространственных задач была использована программная среда R и RStudio (версия 2023.06.1+524) с различными библиотеками для обработки и визуализации пространственных данных (sf, sp, ggplot2 и др.), которые хорошо зарекомендовали себя для решения широкого круга статистических задач [16–24]. Данные об административно-территориальном делении Российской Федерации (полигоны субъектов, городов

Рисунок 1. Карта локаций пациентов из других городов, проходившие стационарное лечение с января 2016 по декабрь 2022 г.  
 Figure 1. Location map of the patients from other cities who underwent inpatient treatment from January 2016 to December 2022



и т. п.) получены с помощью веб-сервиса Overpass Turbo и экспортированы в R-формате geojson.

Для проверки гипотезы о равенстве долей иногородних пациентов (т. е. не из Санкт-Петербурга) до и после начала пандемии COVID-19 МЖП было категоризировано в две категории – Санкт-Петербург и не Санкт-Петербург, а время поступления на лечение – на до COVID-19 (до марта 2020 г.) и после COVID-19 (после марта 2020 г.). Из этих двух переменных были составлены таблицы сопряженности  $2 \times 2$  и вычислены меры ассоциации. В качестве меры ассоциации использовано отношение шансов OR (odds ratio) [25]. Ассоциация между фактором (событием начала пандемии COVID-19) и интересующей переменной-откликом (поступление на стационарное лечение иногороднего пациента) считалась статистически значимой, если значение 1 не попадало в 95%-й доверительный интервал OR.

Удаленность МЖП от СПб НИИ лор определялась в программной среде R с помощью функции `st_distance()`, входящей в пакет `sf`. Эта функция рассчитывала евклидово расстояние (в нашем случае в метрах) или расстояние по большой окружности между геометриями (координатами) двух точек: локацией СПб НИИ лор (широта, долгота) и локацией пациента (широта, долгота). Проверка гипотез о равенстве показателя удаленности МЖП от МО (среднего расстояния между МО и МЖП) проводилась с помощью тестовой статистики Уилкоксона для независимых выборок, называемой также критерием Манна – Уитни.

Для визуальной оценки распределения вероятности случайной величины расстояния от МЖП до МО использовались следующие визуальные средства:

- гистограммы расстояния от МЖП до МО для всех пациентов в исследовании в целом;
- гистограммы расстояния от МЖП до МО до и после начала пандемии COVID-19;
- полигоны плотности вероятности распределения расстояния от МЖП до МО до и после начала пандемии COVID-19.

МЖП были представлены на карте в виде отдельных точек, которые сформировали точечный паттерн. Для оценки плотности вероятности попадания локаций пациента в определенные места карты использовался пакет `eks`. Получаемые с помощью функций `st_kde()` и `st_get_contour()` ядерные оценки плотности и ее контуры (изолинии) показывали области с одинаковой плотностью вероятности появления локаций пациентов: использован метод ядерной (оконной) оценки плотности KDE. Например, 25%-я вероятностная изолиния (область контура) – это наименьшая область, содержащая 25%-ю вероятностную массу (probability mass), определенную KDE, а 95%-я вероятностная изолиния представляет пространство с одинаковой 95%-й вероятностью попадания величины (точки локаций пациента) в область, ограниченную изолиниями. Для пространственных данных метод достаточно подробно описан в публикации М. Gimond [26]. Изолинии вероятности предлагают визуальный и интуитивно понятный подход к пониманию пространственного распределения локаций [27–30].

Чтобы сделать вывод, насколько плотно сосредоточены локаций пациентов до и после начала пандемии COVID-19, сравнивались площади 95%-х контуров (изолиний) ядерной оценки плотности вероятности. Для этой цели использовалась функция `st_area()`, для которой

в качестве аргумента использовались координаты (геометрии) 95%-х контуров (изолиний) ядерной оценки плотности вероятности.

Критическим значением ошибки первого рода была выбрана  $\alpha = 0,05$ . В исследуемый набор данных попали все пациенты, зарегистрированные в стационаре СПб НИИ ЛОР в период исследования, сплошным образом без предварительного отбора. Учитывая выбранный дизайн исследования, оценка размеров выборки не проводилась.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проводилось в несколько последовательных этапов, включающих определение необходимых исходных данных (карты, данные государственной статистики, данные пациентов), конечных точек исследования, выгрузку обезличенных данных и геокодирование, вычисление частот и описательных статистик, проверку гипотез о наличии ассоциации между событием начала пандемии COVID-19 и пространственными статистиками (рис. 2).

В исследовании использованы данные всех зарегистрированных в медицинской информационной системе пациентов без какого-либо учета демографических, клинических, социальных характеристик. Чтобы избежать влияния (конфаундинга) пациентов из Санкт-Петербурга на вычисления удаленности и плотности вероятности пространственного распределения локаций пациентов, эти пациенты были удалены из набора данных. Кроме вычисления мер ассоциации начала пандемии и доли иногородних (т. е. не из Санкт-Петербурга), пациенты из Санкт-Петербурга в расчетах не учитывались (табл. 1). Дополнительные поправки на вмешивающиеся факторы в исследование не вводились. Для всех оценок популяционных параметров вычислялся 95%-й доверительный интервал.

### Изменение доли иногородних после пандемии COVID-19

Оценка изменения структуры находящихся на стационарном лечении пациентов после начала пандемии проводилась на основании соотношения частот местных (т. е. из Санкт-Петербурга) и иногородних пациентов. Для подсчета абсолютных частот пациентов по классам «местный – иногородний» для периодов до начала пандемии и после начала пандемии была рассчитана соответствующая таблица сопряженности с указанием сопутствующих тестовых статистик (критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса и его уровня значимости).

Как следует из таблицы сопряженности, до начала пандемии иногородние пациенты составляли 62,1% от общего количества стационарных пациентов, после начала пандемии их доля, хотя и незначительно, увеличилась до 62,6%. С помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса (0,906 560 6, d.f. = 1, p = 0,341 028 6) гипотеза о равенстве долей иногородних пациентов до и после пандемии не была отклонена (p > 0,05).

Визуально соотношение долей пациентов не из Санкт-Петербурга до и после начала пандемии представлено на мозаичной диаграмме. Серый (нецветной) цвет элементов подсказывает отсутствие оснований для

отклонения нулевой гипотезы. Прямоугольники, соответствующие долям пациентов не из Санкт-Петербурга до и после начала пандемии, выглядят примерно одинаково. Рядом с мозаичной диаграммой справа представлен сегментированный столбик с остатками Пирсона (разницы между наблюдаемым и ожидаемыми частотами,

● **Рисунок 2.** Общая блок-схема получения результатов  
● **Figure 2.** The general block diagram of obtaining the results



KDE – ядерная оценка плотности; OSM – картографический проект OpenStreetMap.  
KDE – Kernel Density Estimation; OSM – OpenStreetMap mapping project.

● **Таблица 1.** Количество госпитализированных иногородних пациентов до и после пандемии COVID-19 с января 2016 по декабрь 2022 г., (%)

● **Table 1.** The number of hospitalized patients from other cities before and after the COVID-19 from January 2016 to December 2022, (%)

| Иногородние | До COVID-19       | После COVID-19    | Всего  |
|-------------|-------------------|-------------------|--------|
| Нет         | 7884 (37,9038%)   | 4298 (37,3609%)   | 12 182 |
| Да          | 12 916 (62,0962%) | 7206 (62,6391%)   | 20 122 |
| Итого       | 20 800 (64,3883%) | 11 504 (35,6117%) | 32 304 |

долями в таблице сопряженности). Если этот столбик включает разноцветные сегменты (обычно красный цвет разной интенсивности крайних нижних сегмента означает, что наблюдений меньше, чем ожидалось, синий – больше), то это сигнализирует о наличии статистических оснований отклонить нулевую гипотезу. В нашем случае они не окрашены (имеют серый цвет), поэтому оснований отвергнуть нулевую гипотезу нет (рис. 3).

#### Изменение удаленности пациентов после пандемии COVID-19

Чтобы выбрать тестовую статистику и проверить гипотезу о том, что до и после пандемии COVID-19 степень удаленности МЖП не изменилась, вычисленные расстояния от МЖП (по отдельности) до СПб НИИ лор сначала были проверены на соответствие закону нормального распределения с помощью тестового критерия Колмогорова – Смирнова. По результатам проверки гипотеза о сходимости наблюдаемых данных с законом нормального распределения была отклонена, р-значение составило менее  $2,2 \cdot 10^{-16}$ . Таким образом, можно сделать вывод о несоответствии распределения вероятностей значений расстояния закону нормального распределения. В этих условиях для проверки гипотезы о равенстве среднего расстояния от МЖП до СПб НИИ лор был использован критерий Уилкоксона для независимых выборок.

До пандемии медиана расстояния составляла 1 419 416 м, интерквартильный размах (IQR) – 1 440 058 м. После начала пандемии COVID-19 медиана расстояния уменьшилась и составляла 1 405 666 м, IQR – 1 386 630 м.

На рис. 4 представлены диаграммы размаха (медиана, интерквартильный размах и др.) расстояния от МЖП до СПб НИИ лор для пациентов, поступивших на стационарное лечение до начала пандемии COVID-19 и после.

Значение тестовой статистики Уилкоксона составило 46 750 224,  $p = 0,1525$ . Так как р-значение составило менее 0,05, нулевая гипотеза отклонена и принята гипотеза о различиях среднего расстояния от МЖП до и после начала пандемии COVID-19.

**Области с высокой плотностью пространственного покрытия локациями пациентов до и после COVID-19. Полигоны 95%-й плотности вероятности KDE и локация пациентов не из Санкт-Петербурга**

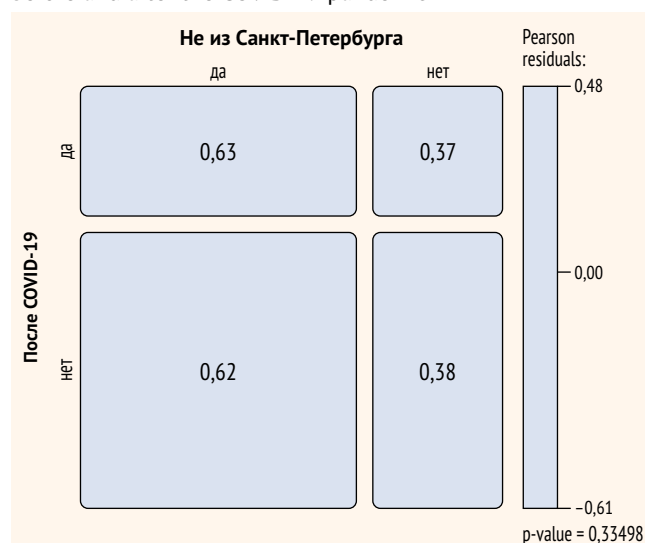
Для выявления пространственных зон, участков (областей) страны с повышенной плотностью проживания стационарных пациентов были вычислены и представлены на карте полигоны 95%-й плотности вероятности (KDE) их локаций. На рис. 5 представлены локации и полигоны (их контуры) для пациентов, лечившихся до и после начала пандемии COVID-19.

Территории МЖП до и после, отличаясь по площади, накладываются друг на друга, что видно по контурам полигонов. Для этих полигонов 95%-й плотности вероятности (KDE) для локаций пациентов до и после (рис. 6) была вычислена площадь, которая представлена в табл. 2.

Полигоны 95%-х контуров плотности вероятности пространственного нахождения увеличились с  $4,854\,067 \cdot 10^{12} \text{ м}^2$  до пандемии COVID-19 до  $4,900\,320 \cdot 10^{12} \text{ м}^2$  – после пандемии COVID-19.

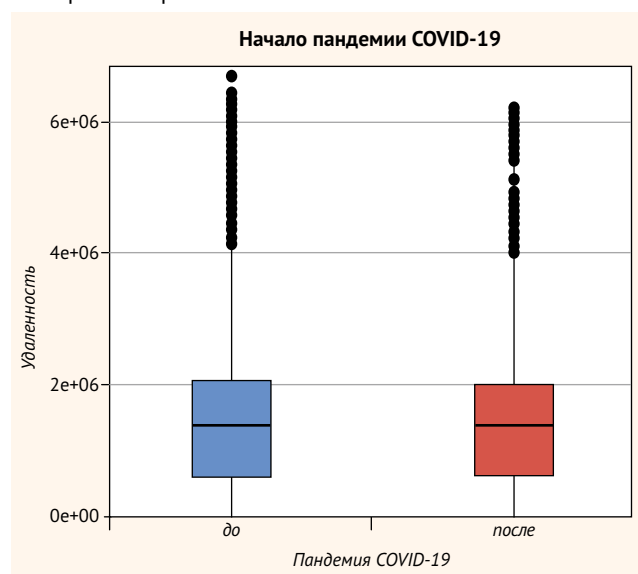
● **Рисунок 3.** Доля пациентов не из Санкт-Петербурга до и после пандемии COVID-19

● **Figure 3.** Proportion of non-Saint Petersburg patients before and after the COVID-19 pandemic



● **Рисунок 4.** Расстояние от места жительства пациентов до Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи в периоды до и после COVID-19

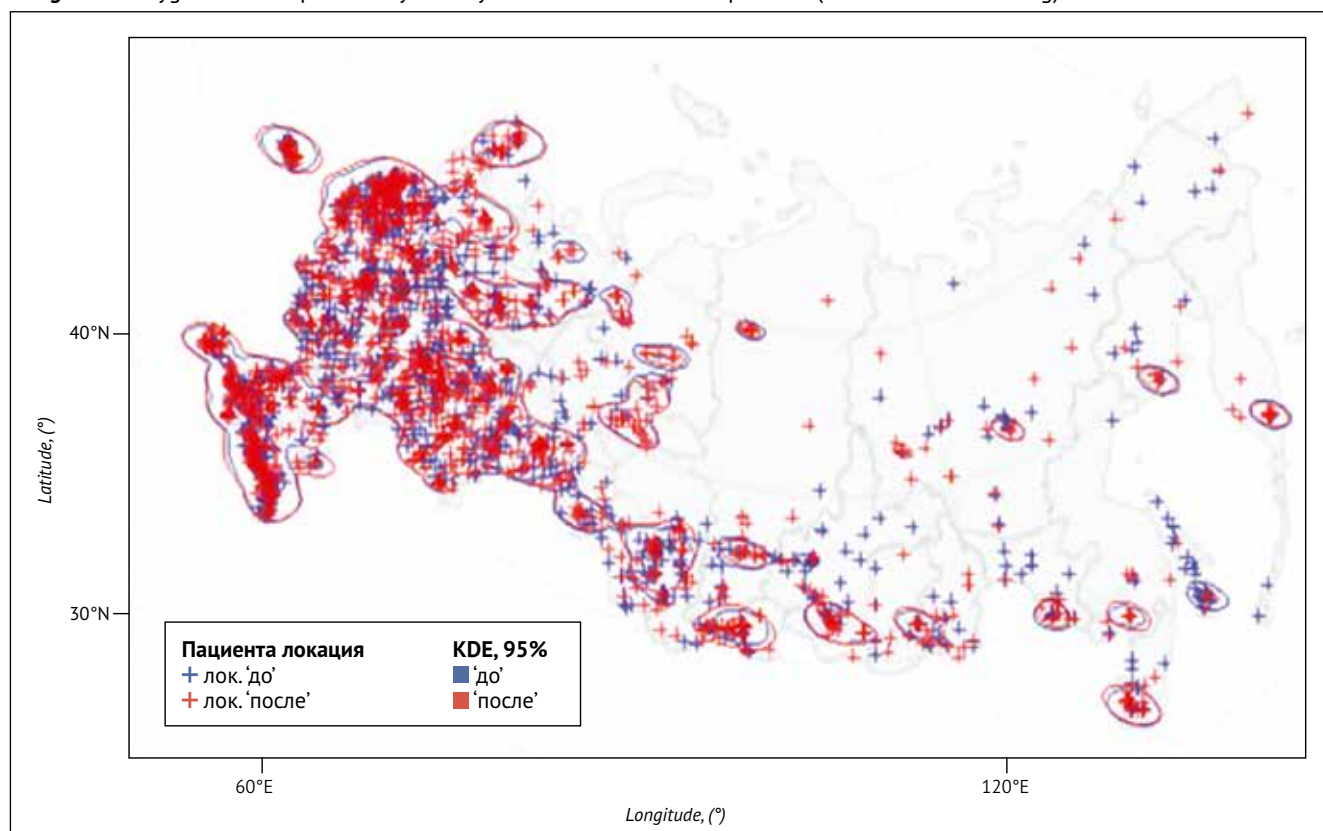
● **Figure 4.** Distance from the place of residence of patients to the St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech in periods before and after COVID-19



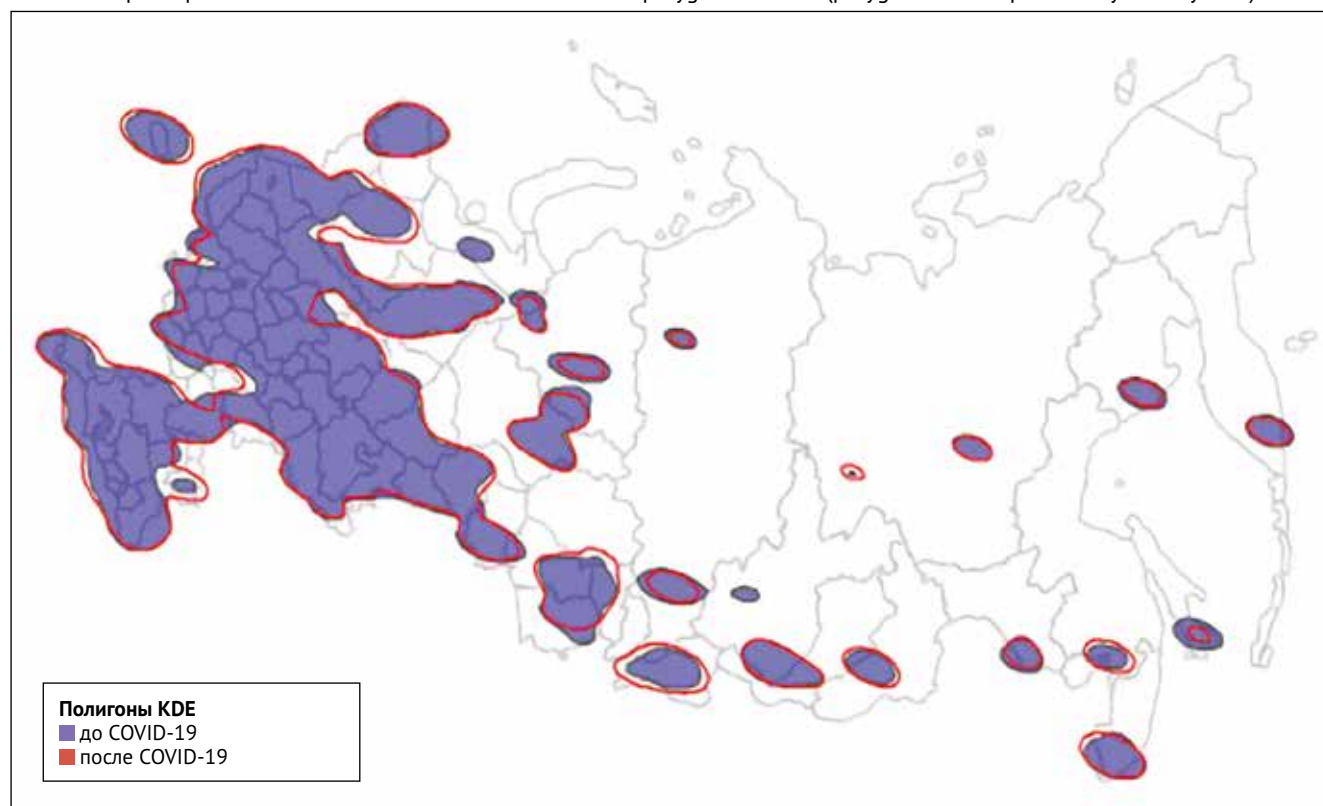
## ОБСУЖДЕНИЕ

После начала пандемии COVID-19 прекращение плановой стационарной оториноларингологической медицинской помощи и последующее возобновление планового приема вызвали некоторые изменения в соотношении местных (из Санкт-Петербурга) и иногородних пациентов. Как правило, иногородние пациенты, которые не могли получить специализированную оториноларингологическую помощь в своем регионе и достаточно долго находились в листах ожидания на ее получение в СПб НИИ лор, не отказывались от ее получения даже

- Рисунок 5. Полигоны 95%-й плотности вероятности KDE и локации пациентов (не из Санкт-Петербурга) до и после COVID-19
- Figure 5. Polygons of 95% probability density of KDE and location of patients (not from St Petersburg) before and after COVID-19



- Рисунок 6. Территории локаций пациентов (без Санкт-Петербурга) до и после начала COVID-19. Территории до и после накладываются друг на друга, немногим отличаясь по контурам полигонов (полигоны 95%-й плотности вероятности KDE)
- Figure 6. Territories of patient locations (without St Petersburg) before and after the onset of COVID-19. Territories before and after are superimposed on each other with little difference in polygon contours (polygons of 95% probability density KDE)



● **Таблица 2.** Площадь 95%-го контура KDE до и после COVID-19, м<sup>2</sup>

● **Table 2.** Area of 95% KDE circuit before and after COVID-19, m<sup>2</sup>

| COVID-19       | Area95_m <sup>2</sup> |
|----------------|-----------------------|
| До COVID-19    | 4 854 067 064 578,00  |
| После COVID-19 | 4 900 319 653 348,03  |

в этих эпидемиологических условиях. Однако представление обоснования этому утверждению выходит за рамки задач этой статьи и здесь не приводится. В целом же можно утверждать, что через 2 года после начала пандемии доля иногородних пациентов статистически вернулась к своим обычным значениям для плановой медицинской помощи (по данным с января 2016 по декабрь 2022 г.). Гипотеза о равенстве долей иногородних пациентов до и после начала пандемии не была отклонена ( $p > 0,05$ ).

Как показали результаты проверки гипотезы о влиянии начала пандемии на удаленность локаций пациентов, существенных различий на этот показатель пандемия не оказала. Пациент не стал более «близким» по МЖП или более «далеким». Во многих случаях этот показатель имеет в своей основе эпидемиологию оториноларингологических болезней, с которыми стационарно

лечатся в СПб НИИ лор и на которые не оказала влияние пандемия.

Как показали результаты вычисления площади с повышенной плотностью проживания стационарных пациентов СПб НИИ лор, территориальный (пространственный) охват лечением в федеральном оториноларингологическом стационаре не стал меньше, а даже увеличился. Возможно, на это повлияли результаты активного администрирования процесса приема стационарных пациентов, выдачи направлений пациентам из отдаленных регионов, а также возможности получения помощи такого уровня, как в СПб НИИ лор.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом после возобновления плановой стационарной оториноларингологической помощи ее доступность, которую косвенно можно оценить с помощью пространственного статистического анализа МЖП, не изменилась. Можно даже говорить об увеличении числа пациентов из более удаленных от федерального стационара мест. Это может являться результатом многих причин, в т. ч. административного характера.

Поступила / Received 02.10.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2023  
Принята в печать / Accepted 15.10.2023

## Список литературы / References

- Tan BYQ, Chew NWS, Lee GKH, Jing M, Goh Y, Yeo LLL 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>.
- 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>.
- Gasteiger L, Putzer G, Hoerner E, Joannidis M, Mayerhöfer T, Hell T et al. COVID-19 Pandemic Did not Influence Number of Oncologic and Emergency Surgeries: A Retrospective Cohort Study from a Tertiary Hospital in Austria. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(12):7291–7298. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14164-1>.
- 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>.
- Rosales Vaca KM, Cruz Barrientos OI, Girón López S, Noriega S, More Árias A, Guariente SMM, 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>.
- Kapoor D, Ramavat AS, 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/S002225121002814>.
- Albilasi TM, Albkiry YA, AlGhamdi FR, Alenezi MM, Albilasi BM. Impact of COVID-19 on otolaryngology head & neck speciality and residency program in Saudi Arabia. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;74:103271. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103271>.
- Momin N, Nguyen J, McKinnon B. Effects of SARS-CoV-2 on the Practice of Otolaryngology. *South Med J.* 2021;114(6):327–333. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000001263>.
- Chan JYK, Wong EWY, 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>.
- Yasmin F, Shujauddin SM, Naeem A, Jabeen A, Shah SMI, Ochari RK et al. Exploring the impact of the COVID-19 pandemic on provision of cardiology services: a scoping review. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(1):83–95. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2021.01.241>.
- Корнеев АА, Овчинников ПА, Вяземская ЕЗ, Фанта ИВ, Дворянчиков ВВ, Янов ЮК. 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>.
- Korneenkov AA, Ovchinnikov PA, Vyazemskaya EE, Fanta IV, Dvoryanchikov VV, Yanov YuK. Assessment of health staff emotional state and behavioural changes as a result of the COVID-19 pandemic: results of a cross-sectional survey of healthcare workers. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya.* 2022;21(4):35–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-35-45>.
- Akova İ, Kiliç E, Özdemir ME. 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>.
- Корнеев АА, Левина ЕА, Вяземская ЕЗ, Левин СВ, Скирипичников ИН. Пространственный кластерный анализ в моделировании доступности медицинской помощи пожилым пациентам с нарушениями слуха. *Российская оториноларингология.* 2021;20(6):8–19. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-8-19>.
- Korneenkov AA, Levina EA, Vyazemskaya EE, Levin SV, Skirpichnikov IN. Spatial cluster modeling of access of elderly patients with hearing loss to medical services. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya.* 2021;20(6):8–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-8-19>.
- Корнеев АА, Рязанцев СВ, Левин СВ, Храмов АВ, Вяземская ЕЗ, Скирипичников ИН и др. Пространственно-статистический анализ данных о нарушениях слуха у жителей Челябинской области. *Российская оториноларингология.* 2021;20(3):39–50. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-3-39-50>.
- Korneenkov AA, Ryazantsev SV, Levin SV, Khramov AV, Vyazemskaya EE, Skirpichnikov IN et al. Spatial and statistical analysis of hearing impairment data of Chelyabinsk region residents. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya.* 2021;20(3):39–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-3-39-50>.
- Корнеев АА, Рязанцев СВ, Фанта ИВ, Вяземская ЕЗ, Левин СВ, Левина ЕА. Пространственный анализ данных в эпидемиологии сенсорно-невральной тугоухости. *Российская оториноларингология.* 2020;19(4):13–20. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-13-20>.
- Korneenkov AA, Ryazantsev SV, Fanta IV, Vyazemskaya EE, Levin SV, Levina EA. Spatial Data Analysis in epidemiology of sensorineural hearing loss. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya.* 2020;19(4):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-4-13-20>.

16. Корнеев АА, Рязанцев СВ, Вяземская ЕЭ. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий. *Медицинский совет*. 2019;(20):45–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-45-51>.  
Korneenkov AA, Ryazantsev SV, Vyazemskaya EE. Calculation and interpretation of indicators of informativeness of diagnostic medical technologies. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(20):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-45-51>.
17. Корнеев АА. Визуализация результатов метаанализа клинических исследований. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):8–15. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-8-15>.  
Korneenkov AA. Visualization of the results of a meta-analysis of clinical studies. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(1):8–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-8-15>.
18. Корнеев АА, Фанта ИВ, Вяземская ЕЭ. Оценка динамики симптомов болезни методами анализа выживаемости. *Российская оториноларингология*. 2019;18(4):8–14. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-8-14>.  
Korneenkov AA, Fanta IV, Vyazemskaya EE. The assessment of disease symptom dynamics using survival analysis methods. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(4):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-8-14>.
19. Корнеев АА, Рязанцев СВ, Вяземская ЕЭ, Будковская МА. 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>.  
Korneenkov AA, Ryazantsev SV, Vyazemskaya EE, Budkovskaya MA. 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>.
20. Корнеев АА, Коноплев ОИ, Фанта ИВ, Левин СВ, Вяземская ЕЭ. Статистический анализ и оценка клинического эффекта на основе фактора Байеса в оториноларингологии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(5):14–24. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-5-14-24>.  
Korneenkov AA, Konoplev OI, Fanta IV, Levin SV, Vyazemskaya EE. Statistical analysis and estimation of clinical effect based on Bayes factor for otorhinolaryngology. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(5):14–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-5-14-24>.
21. Корнеев АА, Овчинников ПА, Вяземская ЕЭ, Дворянчиков ВВ, Рязанцев СВ, Янов ЮК, Фанта ИВ. Оценка условий труда и риски, обусловленные пандемией COVID-19: результаты онлайн-опроса персонала медицинских организаций. *Медицинский совет*. 2023;(7):160–169. <https://doi.org/10.21518/ms2023-071>.  
Korneenkov AA, Ovchinnikov PA, Vyazemskaya EE, Dvoryanchikov VV, Ryazantsev SV, Yanov YuK, Fanta IV. 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;(7):160–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-071>.
22. Корнеев АА, Овчинников ПА, Резванцев МВ, Вяземская ЕЭ, Дворянчиков ВВ, Будковская МА. Оптимальный подбор пар субъектов в исследованиях дизайна «случай-контроль»: демонстрация метода сопоставления на примере анализа влияния пандемии COVID-19 на персонал медицинских организаций. *Российская оториноларингология*. 2022;21(5):34–46. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-34-46>.  
Korneenkov AA, Ovchinnikov PA, Rezvantsev MV, Vyazemskaya EE, Dvoryanchikov VV, Budkovskaya MA. Optimal selection of pairs of subjects in case-control studies: demonstration of matching method using example of analysis of impact of COVID-19 pandemic on staff of medical organizations. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2022;21(5):34–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-34-46>.
23. Алиев БГ, Спичко АА, Сайганов СА, Мазуров ВИ, Корнеев АА, Мансуров ДШ и др. Оценка динамики качества жизни после артропластики тазобедренного и коленного суставов у коморбидных пациентов. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2023;15(1):33–42. <https://doi.org/10.17816/mechnikov112015>.  
Atiev BG, Spichko AA, Saiganov SA, Mazurov VI, Korneenkov AA, Mansurov DS et al. Evaluation of the quality of life dynamics in comorbid patients with hip and knee joint arthroplasty. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2023;15(1):33–42. <https://doi.org/10.17816/mechnikov112015>.
24. Корнеев АА, Янов ЮК, Рязанцев СВ, Вяземская ЕЭ, Астащенко СВ, Рязанцева ЕС. Метаанализ клинических исследований в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(2):26–30. <https://doi.org/10.17116/otorino20208502126>.  
Korneenkov AA, Yanov YuK, Ryazantsev SV, Vyazemskaya EE, Astashchenko SV, Ryazantseva ES. 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>.
25. Корнеев АА, Фанта ИВ. Оценка размера эффекта клинического воздействия в оториноларингологии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):42–50. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-42-50>.  
Korneenkov AA, Fanta IV. Estimation of the effect size of clinical intervention in otorhinolaryngology. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(2):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-42-50>.
26. Gimond M. *Intro to GIS and Spatial Analysis*. 2023. Available at: <https://mgimond.github.io/Spatial/>.
27. Chacón JE, Duong T. *Multivariate Kernel Smoothing and Its Applications*. New York: Chapman and Hall/CRC; 2018. 248 p. <https://doi.org/10.1201/9780429485572>.
28. Wang J, McDonald N, Cochran AL, Oluyede L, Wolfe M, Prunkl L. Health care visits during the COVID-19 pandemic: A spatial and temporal analysis of mobile device data. *Health Place*. 2021;72:102679. <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2021.102679>.
29. Корнеев АА, Бахилин ВМ, Абдурахманов МА, Сердюков СВ. Математико-статистические методы анализа кардиореспираторной координации у больных с заиканием. *Российская оториноларингология*. 2018;17(5):50–57. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-5-50-57>.  
Korneenkov AA, Bakhilin VM, Abdurakhmanov MA, Serdyukov SV. Mathematical-statistical methods of analysis of cardiorespiratory coordination in the patients with stuttering. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2018;17(5):50–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-5-50-57>.
30. Pebesma E. Simple Features for R: Standardized Support for Spatial Vector Data PDF download. *The R Journal*. 2018;10(1):439–446. <https://doi.org/10.32614/RJ-2018-009>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Корнеев  
 Концепция и дизайн исследования – А.А. Корнеев, П.А. Овчинников  
 Написание текста – А.А. Корнеев, Е.Э. Вяземская  
 Сбор и обработка материала – Е.Э. Вяземская, А.Ю. Медведева  
 Обзор литературы – А.А. Корнеев  
 Перевод на английский язык – П.А. Овчинников  
 Анализ материала – А.А. Корнеев, Е.Э. Вяземская, А.Ю. Медведева  
 Статистическая обработка – А.А. Корнеев, Е.Э. Вяземская, А.Ю. Медведева  
 Редактирование – Ю.К. Янов  
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Корнеев

### 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, Anna Yu. Medvedeva  
 Literature review – Aleksei A. Korneenkov  
 Translation into English – Pavel A. Ovchinnikov  
 Material analysis – Aleksei A. Korneenkov, Elena E. Vyazemskaya, Anna Yu. Medvedeva  
 Statistical processing – Aleksei A. Korneenkov, Elena E. Vyazemskaya, Anna Yu. Medvedeva  
 Editing – Yuri K. Yanov  
 Approval of the final version of the article – Aleksei A. Korneenkov

**Информация об авторах:**

**Корнеев Алексей Александрович**, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательской лаборатории клинической информатики и биостатистики, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; korneyev@yandex.ru

**Овчинников Павел Александрович**, к.м.н., начальник 60-го оториноларингологического отделения, 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого; 143409, Россия, Московская обл., Красногорск, ул. Светлая, д. 11; generalor@mail.ru

**Вяземская Елена Эмильевна**, инженер научно-исследовательской лаборатории клинической информатики и биостатистики, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; vyazemskaya.elena@gmail.com

**Медведева Анна Юрьевна**, техник научно-исследовательской лаборатории клинической информатики и биостатистики, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; smandtafo@yandex.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; 9153864@mail.ru

**Information about authors:**

**Aleksei A. Korneev**, 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; korneyev@yandex.ru

**Pavel A. Ovchinnikov**, Cand. Sci. (Med.), Head of the 60<sup>th</sup> Otorhinolaryngological Department, 3<sup>rd</sup> Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky; 11, Svetlaya St., Krasnogorsk, Moscow Region, 143409, Russia; generalor@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; vyazemskaya.elena@gmail.com

**Anna Yu. Medvedeva**, Technician, Research Laboratory of Clinical Informatics and Biostatistics, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; vyazemskaya.elena@gmail.com

**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; 9153864@mail.ru