

Применение назальных деконгестантов в комплексном лечении пациентов с острым риносинуситом

С.В. Старостина[✉], Л.В. Селезнева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]starostina_sv@inbox.ru

Аннотация

Рассмотрены аспекты клинического применения назальных деконгестантов при остром риносинусите, в патогенезе которого ключевую роль играет отек слизистой оболочки полости носа. Приведены убедительные доказательства необходимости использования назальных деконгестантов в комплексной терапии острого риносинусита. Представлена современная топическая терапия острого риносинусита в практике врача-оториноларинголога.

Ключевые слова: острый риносинусит, назальные деконгестанты, ксилометазолин, ипратропия бромид, Отривин Комплекс.

Для цитирования: Старостина С.В., Селезнева Л.В. Применение назальных деконгестантов в комплексном лечении пациентов с острым риносинуситом. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 38–41. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190627

Best Practice

Using of nasal decongestants in the complex treatment of patients with acute rhinosinusitis

Svetlana V. Starostina[✉], Liliia V. Selezneva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]starostina_sv@inbox.ru

Abstract

The aspects of the clinical use of nasal decongestants in acute rhinosinusitis, in the pathogenesis of which the nasal mucosa plays a key role, are considered. Convincing evidence of the need to use nasal decongestants in the treatment of acute rhinosinusitis is presented. A modern topical nasal therapy of acute rhinosinusitis is presented in the practice of an otolaryngologist.

Key words: acute rhinosinusitis, nasal decongestants, xylometazoline, ipratropium bromide, Otrivin Complex.

For citation: Starostina S.V., Selezneva L.V. Using of nasal decongestants in the complex treatment of patients with acute rhinosinusitis. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 38–41. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190627

Острый риносинусит (ОРС) является одной из наиболее часто встречающихся патологий в клинической практике врача-оториноларинголога, терапевта и врача общей практики. Высокая заболеваемость обуславливает актуальность этой проблемы. Так, в США около 15% взрослого населения страдают разными формами риносинусита [1]. Согласно российской статистике, ОРС переносят около 10 млн человек в год, а в структуре ЛОР-стационаров данная патология составляет от 15 до 36% [2].

Данная патология, безусловно, оказывает существенное отрицательное влияние на качество жизни и работоспособность населения. Лечение ОРС, как правило, сопровождается значительными финансовыми затратами. Кроме того, сохраняется высокий уровень внутричерепных и орбитальных осложнений, развивающихся на фоне ОРС.

ОРС характеризуется воспалением слизистой оболочки (СО) полости носа и околоносовых пазух продолжительностью до 4 нед. Ссылаясь на EPOS 2012 [3], необходимо отметить, что для ОРС характерны следующие симптомы: назальная обструкция и/или выделения из носа, головная боль, затруднение носового дыхания, нарушение обоняния, лихорадка [4]. Среди дополнительных симптомов могут диагностироваться головная и лицевая боль, нарушение обоняния вплоть до anosmia, основной причиной которых является выраженный отек СО полости носа [3, 5].

Основное место в этиологии ОРС занимает вирусная и бактериальная инфекция. Также в литературе описаны грибковый, аллергический и риносинусит смешанного генеза [4]. В среднем 0,5–10% острых респираторных вирусных инфекций осложняются развитием бактериального синусита [6, 7]. Наиболее значимыми возбудителями ОРС в настоящее время являются *Streptococcus pneumoniae* (40–60%), *Haemophilus influenzae* (25–40%), *Moraxella catarrhalis* (2–10%),

атипичная флора – *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* (7–12%), *Staphylococcus aureus* (0–5%) [7].

Патогенетические механизмы данного заболевания обусловлены блоком естественных соустьев околоносовых пазух, которому способствуют такие факторы, как расстройство функции желез СО носа, нарушение pH-секрета, изменение направления струи вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, расстройство функции мерцательного эпителия, возможна активация условно-патогенной микрофлоры [8].

В классификации ОРС по тяжести течения различают следующие формы с характерными клиническими проявлениями:

- **легкую** – заложенность носа, слизистые или слизисто-гнойные выделения из носа, температура тела до 37,5°C, головная боль, гипосмия; на рентгенограмме околоносовых синусов – толщина СО менее 6 мм;
- **среднетяжелую** – заложенность носа, гнойные выделения из носа, температура тела выше 37,5°C, болезненность при пальпации проекции синуса, головная боль, гипосмия, могут присутствовать иррадиация боли в зубы, уши, общее недомогание; на рентгенограмме околоносовых синусов – утолщение СО более 6 мм, полное затемнение или уровень жидкости в одном или двух синусах;
- **тяжелую** – заложенность носа, часто обильные гнойные выделения из носа (может быть их полное отсутствие), температура тела выше 38°C, сильная болезненность при пальпации проекции синуса, головная боль, anosmia, выраженная слабость; на рентгенограмме околоносовых пазух – полное затемнение или уровень жидкости более чем в двух синусах; в общем анализе крови – повышенный лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, ускорение СОЭ; орбитальные, внутричерепные осложнения или подозрение на них [9, 10].

В диагностике ОРС помимо стандартного оториноларингологического осмотра применяют рентгенографию, компьютерную томографию околоносовых пазух, которую широко рекомендуют зарубежные стандарты диагностики синуситов, в частности EPOS [2, 11]. Однако рекомендуется дифференциальный подход к пациенту с учетом тяжести заболевания и оказания врачебной помощи. Так, в редакции EPOS 2012 проведение компьютерной томографии в амбулаторном звене не рекомендуется, а в условиях специализированной помощи рекомендуется в случае отсутствия улучшения через 48 ч [11].

В терапии ОРС в США и странах Западной Европы в большей степени распространено назначение системных антибиотиков. В большинстве руководств по лечению ОРС системная антибактериальная терапия относится к средствам первого ряда в лечении данного заболевания [10, 12]. В России в лечении острых гнойных синуситов не утратила своего значения пункция верхнечелюстных пазух [12].

В настоящее время значительное внимание уделяется топической терапии ОРС. Как отмечено выше, основную роль в патогенезе заболевания играет развитие отека в полости носа и в области естественных соустьев околоносовых пазух. Возникновение отека связано с активацией парасимпатической системы и активностью NO-синтазы. NO-синтаза продуцируется эндотелиальными клетками сосудов СО, а также реснитчатыми клетками респираторного эпителия. Этот фермент приводит к образованию оксида азота, который обладает вазодилатирующим эффектом и вызывает отек СО [13].

Основная функция в реализации симпатических стимулов в полости носа принадлежит расположенным в стенках сосудов α_2 -адренорецепторам, преобладающим над рецепторами типа α_1 [14, 15]: α_2 -адренорецепторы регулируют объем сосудистой сети носовых раковин, а β_2 -адренорецепторы способны изменять интенсивность кровотока в СО. Вазоконстрикторы делятся на две основные группы: для системного и для топического применения. Фенилэфрин, эпинефрин, эфедрин могут использоваться как местно (капли и спреи), так и системно [14].

Назальные деконгестанты суживают сосуды СО полости носа, в результате чего уменьшаются отек и гиперпродукция слизи бокаловидными клетками. Все препараты по длительности действия можно разделить на средства короткого, среднего и продолжительного действия. К препаратам короткого действия относят производные нафазолина и тетразолина – их эффект сохраняется не более 4–6 ч, что требует их 4-кратного использования. Такие препараты оказывают негативное влияние на реснитчатый эпителий полости носа. К деконгестантам средней продолжительности (до 8–10 ч) относят производные ксилометазолина. Производные оксиметазолина являются сосудосуживающими препаратами продолжительного действия – 10–12 ч [14].

Ксилометазолин относится к группе местных деконгестантов с α -адреномиметическим действием. Результаты исследования риноманометрии показали, что ксилометазолин уменьшает сопротивление воздушному потоку в полости носа на 8 ч с его максимальным снижением на 33%, в то время как фенилэфрин – только на 0,5–2 ч с максимальным снижением носового сопротивления на 17% [16].

В условиях обильной ринореи при ОРС предлагается использование комбинированного назального спрея Отривин Комплекс (ипратропия бромид + ксилометазолин), содержащего ксилометазолин и ипратропия бромид. Механизм действия ипратропия бромида заключается в снижении секреции слизи в полости носа благодаря ингибированию антихолинэргических рецепторов, расположенных в СО полости носа. Спрей рекомендуется применять по 1 впрыскиванию в каждую половину носа 3 раза в день с интервалом между использованием не менее 6 ч. Эффект наступает примерно через 5–10 мин и продолжается до 8 ч.

Особенностью препарата Отривин Комплекс является возможность его применения у пациентов с признаками аллергического риносинусита благодаря наличию в его составе антихолинэргического компонента [17].

Непосредственно после применения препарата может появиться чувство жжения в полости носа. После прекращения действия препарата нередко возникает синдром рикошета, который проявляется в увеличении отечности СО носа. При продолжительном использовании топических деконгестантов (более 7 дней) нередко выявляется нарушение вегетативной регуляции сосудов и желез полости носа, приводящее к развитию гиперреактивности СО и формированию медикаментозного ринита. Возможны нарушение микроциркуляции, угнетение секреторной функции желез полости носа и, как следствие, формирование атрофического ринита. В случае превышения рекомендуемой дозы топических деконгестантов (а иногда и при использовании обычных доз) могут развиваться симптомы системного адренэргического действия – тахикардия, аритмия, повышение артериального давления, бессонница, головная боль и др. [17]. Также необходимо отметить, что препараты ксилометазолина при применении в рекомендованных дозах не вызывают нарушений мукоцилиарного клиренса [18].

Противопоказаниями к применению препарата являются повышенная чувствительность к атропину и схожим соединениям (скополамин, гиосциамин), глаукома, состояние после транссфеноидальной гипофизэктомии, хирургические вмешательства на оболочках мозга в анамнезе, беременность и период грудного вскармливания, атрофический ринит, возраст до 18 лет [17].

В литературе представлено клиническое исследование, проведенное в 2008 г. в Великобритании [19], посвященное эффективности и безопасности ксилометазолина. В исследование были включены 60 пациентов с признаками респираторной инфекции, сопровождающейся выделениями из носа. Пациенты были разделены на 2 группы: основную (n=29), где в качестве лечения применялся 0,1% раствор ксилометазолина по 1 впрыскиванию в каждую половину носа 3 раза в день 10 дней, и контрольную (n=32), где пациенты получали физиологический раствор (плацебо) в виде спрея с аналогичной схемой применения. При проведении передней риноскопии оценивались местные признаки воспаления СО полости носа, в первую очередь выраженность отека. Пациенты самостоятельно оценивали выраженность симптомов с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Также оценивались длительность эффекта от применения препарата, переносимость и частота возникновения нежелательных эффектов (ощущение сухости в полости носа). Результаты исследования показали, что в основной группе, получавшей ксилометазолин, значительно отличалась величина воздушного потока, проходящего через носовую полость, по сравнению с группой контроля (384,23 и 226,42 см³/с соответственно). Отличались и данные по ВАШ: пациенты основной группы лучше оценивали собственное состояние (20,7 и 31,5 мм по ВАШ соответственно). Выявлялась стабильная продолжительность действия ксилометазолина до 12 ч. Были отмечены нежелательные явления от приема препаратов в обеих группах: у 8 пациентов, получавших ксилометазолин, зафиксированы умеренные нежелательные явления (сухость в носу, чувство жжения). В сравнительной группе число таких пациентов составило 11 и только у одного из них нежелательные явления были расценены как тяжелые [19].

В результате проведенной работы исследователи пришли к выводу, что ксилометазолин является высокоэффективным и хорошо переносимым сосудосуживающим препаратом для местного применения [19].

В другое клиническое исследование были включены 42 пациента с острым синуситом легкого и среднетяжелого

течения. Диагноз верифицировали результатами лучевых исследований (снижение пневматизации верхнечелюстной пазухи или уровень жидкости в ней по данным обзорной рентгенографии или компьютерной томографии околоносовых пазух) и лечебно-диагностическими пункциями верхнечелюстной пазухи. Вазомоторный ринит считался подтвержденным при наличии положительного адреналинового теста в анамнезе. Критериями исключения считали наличие у пациентов индивидуальной гиперчувствительности и/или противопоказаний к применению ксилометазолина: артериальная гипертензия, тахикардия, выраженный атеросклероз, глаукома, атрофический ринит, тиреотоксикоз [20].

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю (контрольную) группу были включены 19 пациентов, во 2-ю (опытную) – 23. Всем пациентам назначалась терапия по следующей схеме: в качестве этиотропной терапии пациенты обеих групп получали антибиотик из группы защищенных пенициллинов (амоксциллин + клавулановая кислота); в качестве системной патогенетической терапии – блокатор гистаминовых рецепторов. Дополнительно пациенты получали местную топическую терапию: в опытной группе применялся назальный дозированный спрей Отривин Комплекс; в контрольной группе – гипертонический раствор морской воды в форме спрея [20].

У пациентов обеих групп был достигнут положительный эффект, заключающийся в регрессе воспалительных явлений в околоносовых пазухах и купировании симптомов вазомоторного ринита. Субъективное (купирование интоксикационного синдрома) и объективное (смена гнойного отделяемого на слизистое) улучшение в опытной группе наступило на 5–6-й день после начала терапии, тогда как в группе контроля – на 7–8-е сутки. Такая разница в 1–2 сут в реальности выразилась в значительном улучшении субъективных ощущений у пациентов опытной группы. Кроме того, пациенты, применявшие Отривин Комплекс, отметили уменьшение симптомов вазомоторного ринита после купирования ОРС, что позволило отсрочить применение топических глюкокортикостероидов [20].

Эффективность и безопасность лекарственной комбинации ипратропия бромид и ксилометазолин при рините также были проанализированы и продемонстрированы в следующем многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах [21]. В клиническое исследование были включены 786 пациентов с острым ринитом, средний возраст которых составил 30 лет. Больные были разделены на 5 однородных групп, получавших назальный спрей, содержащий соответственно: ксилометазолин 1,0 мг/мл + ипратропия бромид 0,6 мг/мл; ксилометазолин 0,5 мг/мл + ипратропия бромид 0,6 мг/мл; ксилометазолин 1,0 мг/мл; ипратропия бромид 0,6 мг/мл, и группу плацебо. Лекарственные спреи использовались по 1 впрыскиванию (около 140 мкл) в каждую половину носа 3 раза в сутки в течение 7 дней. Оценка результатов проведенной терапии выполнялась в течение 1-х суток и через 7 дней [21].

В результате исследования было отмечено, что через 24 ч от начала лечения у всех пациентов, получавших ксилометазолин как отдельно, так и сочетанно с ипратропия бромидом, регистрировалось более свободное носовое дыхание по сравнению с носовым дыханием пациентов, использовавших ипратропия бромид в отдельности и плацебо. В то же время пациенты, получавшие ипратропия бромид как отдельно, так и в сочетании с ксилометазолином, отмечали более значимое снижение ринореи по сравнению с пациентами, получавшими ксилометазолин и плацебо. В отношении назальной обструкции в течение 1-х суток лечения комбинированный препарат с более низкой дозой ксилометазолина (0,5 мг/мл) был не менее эффективен, чем комбинация, содержащая ксилометазолин в коли-

честве 1,0 мг/мл. Однако через 7 дней данное превосходство сохранялось только у пациентов, применявших сочетание ипратропия бромид с более высокой дозой ксилометазолина [21].

Важен и правильный выбор формы выпуска препарата: вливание лекарственного средства в полость носа пипеткой снижает эффективность препарата и повышает риск развития системных побочных реакций. По данным риноманометрии дозированный спрей ксилометазолина с помпой значительно более эффективно увеличивает суммарный поток воздуха и уменьшает носовое сопротивление, чем обычный спрей и капли [22]. Вместе с тем исследования показали, что 0,1 и 0,05% растворы ксилометазолина обладают почти равным вазоконстрикторным эффектом [23], в связи с этим начинать лечение следует с более низкой концентрации препарата и только при недостаточном его эффекте переходить на стандартную взрослую форму.

Заключение

Таким образом, ОРС представляет собой мультидисциплинарную патологию, в диагностике и лечении которой принимают участие специалисты амбулаторного звена различного профиля.

Высокая терапевтическая эффективность и благоприятный профиль безопасности позволяют рекомендовать Отривин Комплекс для применения в комплексной терапии ОРС разной этиологии у взрослых. Для предупреждения развития побочных эффектов и тахифилаксии рекомендуется не превышать сроки лечения, а также использовать более низкие концентрации растворов в виде дозированного аэрозоля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2004; 193: 3–5.
- Янов Ю.К. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита (пособие для врачей). СПб., 2002. [Yanov Yu.K. et al. Practical recommendations for antibiotic therapy of sinusitis (a manual for doctors). Saint Petersburg, 2002 (in Russian).]
- European position paper of rhinosinusitis and nasal polyps, 2012. *Rhinol Suppl* 2012; 23: 1–298.
- Морозова С.В., Топоркова Л.А. Применение назальных деконгестантов. *Мед. совет.* 2019; 8: 60–5. [Morozova S.V., Toporkova L.A. Primenenie nazal'nykh dekonjestantov. *Med. sovet.* 2019; 8: 60–5 (in Russian).]
- Крюков А.И., Туровский А.Б. Антибактериальная терапия острого среднего отита и синусита у взрослых в амбулаторной практике. *РМЖ.* 2014; 21: 1188–91. [Kriukov A.I., Turovskii A.B. Antibakterial'naia terapiia ostrogo srednego otita i sinusita u vzroslykh v ambulatornoj praktike. *RMZh.* 2014; 21: 1188–91 (in Russian).]
- Носуля Е.В. Клинические аспекты антибиотикотерапии острого синусита. *Лечащий врач.* 2009; 11: 75–9. [Nosulia E.V. Klinicheskie aspekty antibiotikoterapii ostrogo sinusita. *Lechashchii vrach.* 2009; 11: 75–9 (in Russian).]
- Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Дедова М.Г. Использование инновационных форм антибиотиков в лечении воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Лечащий врач.* 2014; 2: 25–30. [Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.A., Dedova M.G. Ispol'zovanie innovatsionnykh form antibiotikov v lechenii vospalitel'nykh zabolevanii okolonosovykh pazukh. *Lechashchii vrach.* 2014; 2: 25–30 (in Russian).]
- Дайхес Н.А. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. *Методические рекомендации.* М.–СПб., 2014. [Dayhes N.A. The principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis. *Guidelines.* Moscow–Saint Petersburg, 2014 (in Russian).]
- Maestre JR, Mateo M, Mendez ML et al. In vitro interference of beta-lactams with biofilm development by prevalent community respiratory tract isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 274–7.

10. Сединкин А.А., Изотова Г.Н., Шадыев Т.Х. Острый синусит. РМЖ. 2013; 11: 567–74. [Sedinkin A.A., Izotova G.N., Shadyev T.Kh. Ostryi sinusit. RMZh. 2013; 11: 567–74 (in Russian).]
11. Fokkens W, Lund V, Mullol J et al. EPOS 2012. Rhinology 2012; Suppl. 23: 1–298.
12. Крюков А.И., Туровский А.Б., Изотова Г.Н., Кариюк Ю.А. Эффективность консервативной терапии при остром синусите. РМЖ. 2013; 11: 579–83. [Kriukov A.I., Turovskii A.B., Izotova G.N., Kariuk Yu.A. Effektivnost' konservativnoi terapii pri ostrom sinusite. RMZh. 2013; 11: 579–83 (in Russian).]
13. Westerveld GJ, Voss HP, Van der Hee RM et al. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants. Eur Respir J 2000; 16 (3): 437–44.
14. Лопатин А.С., Варвянская А.В. Топические назальные деконгестанты: сравнительная характеристика и обзор побочных эффектов. Рос. ринология. 2015; 4: 50–6. [Lopatin A.S., Varvianskaia A.V. Topicheskie nazal'nye dekongestanty: sravnitel'naia kharakteristika i obzor pobochnykh effektiv. Ros. rinologija. 2015; 4: 50–6 (in Russian).]
15. Lacroix JS. Adrenergic and nonadrenergic mechanisms in sympathetic vascular control of the nasal mucosa. Acta Physiol Scand Suppl 1989; 581: 1–63.
16. Malm L, Ånggard A. Vasoconstrictors. In: Mygind N., Naclerio R.M., eds. Allergic and non-allergic rhinitis. Clinical aspects. Copenhagen: Munksgaard, 1993; p. 95–100.
17. Инструкция по применению препарата Отривин комплекс. Регистрационный номер № ЛП-002976. [Instruktsiia po primeneniiu preparata Otrivin kompleks. Registratsionnyi nomer № LP-002976 (in Russian).]
18. Карпова Е.П. Возможности топической терапии хронического аденоидита у детей. Тезисы 11 Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2004; с. 663. [Karpova E.P. Vozmozhnosti topicheskoi terapii khronicheskogo adenoidita u detei. Tezisy 11 Rossiiskogo natsional'nogo kongressa "Chelovek i lekarstvo". Moscow, 2004; p. 663. (in Russian).]
19. Eccles R et al. The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold. Am J Rhinol 2008; 22 (5): 495.
20. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Куликова О.А. Особенности течения острого синусита у больных с хронической вазопатией. Мед. совет. 2016; 17: 68–72. [Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Kulikova O.A. Osobennosti techeniia ostrogo sinusita u bol'nykh s khronicheskoi vazopatiei. Med. sovet. 2016; 17: 68–72 (in Russian).]
21. Eccles R, Pedersen A, Regberg D et al. Efficacy and safety of topical combinations of ipratropium and xylometazoline for the treatment of symptoms of runny nose and nasal congestion associated with acute upper respiratory tract infection. Am J Rhinol 2007; 21: 40–5.
22. Пальчун В.Т., Полякова Т.С., Лучихин Л.А. Новая лекарственная форма ксилотметазолина гидрохлорида. Клиника. 2002; 10–11: 15. [Pal'chun V.T., Poliakova T.S., Luchikhin L.A. Novaya lekarstvennaia forma ksilometazolina gidrokhlorida. Klinika. 2002; 10–11: 15 (in Russian).]
23. Castellano F, Mautone G. Decongestant activity of a new formulation of xylometazoline nasal spray: a double-blind, randomized versus placebo and reference drugs controlled, dose-effect study. Drugs Exp Clin Res 2002; 28 (1): 27–35.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Старостина Светлана Викторовна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: starostina_sv@inbox.ru; ORCID: <https://0000-0002-7165-1308>

Селезнева Лилия Валерьевна – ассистент каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: lily.selezneva@gmail.com; ORCID: <https://0000-0002-5296-0463>

Svetlana V. Starostina – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: starostina_sv@inbox.ru; ORCID: <https://0000-0002-7165-1308>

Lillia V. Selezneva – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: lily.selezneva@gmail.com; ORCID: <https://0000-0002-5296-0463>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019