

CONSILIUM MEDICUM

Том 23, №9, 2021

VOL. 23, No. 9, 2021

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

OTORHINOLARYNGOLOGY PULMONOLOGY

Внеклеточные ловушки как важная часть патогенеза при хроническом риносинусите



Использование назальных деконгестантов в клинической практике



Послеоперационный период у больных после удаления новообразований гортани



Синдром ксеростомии



Опыт применения растительных препаратов для лечения острого риносинусита



Заболевания верхних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом



Аллергический ринит и бронхиальная астма: двойной удар по дыхательной системе



Перспективы использования мезенхимных стволовых клеток в терапии туберкулеза



Левифлоксацин в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей

CONSILIUM
MEDICUM

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва, Россия

Главный редактор номера:

Раздел Оториноларингология

Карпищенко Сергей Анатольевич,

д.м.н., профессор, Первый Санкт-
Петербургский государственный
медицинский университет им. акад.
И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Раздел Пульмонология

Синопальников Александр Игоревич,

д.м.н., профессор, Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования,
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2021, том 23, №9

Авдеев Сергей Николаевич

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Научно-исследовательский
институт пульмонологии,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Крюков Андрей Иванович,

д.м.н., профессор, Научно-
исследовательский клинический
институт оториноларингологии
им. Л.И. Свержевского, Российский
национальный исследовательский
медицинский университет
им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

Морозова Светлана Вячеславовна,

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

Чучалин Александр Григорьевич,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: consiliummedicum.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет
ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Все права защищены. 2021 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: consiliummedicum.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Юлия Агафонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научные редакторы:

Маргарита Капелович, Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 23, NO. 9, 2021

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Section Otorhinolaryngology

Sergey A. Karpishchenko,

M.D., Ph.D., Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Section Pulmonology

Alexander I. Sinopalnikov,

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2021, Volume 23, No. 9

Sergei N. Avdeev,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Andrei I. Kriukov,

M.D., Ph.D., Professor, Sverzhhevskiy Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Svetlana V. Morozova,

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aleksandr G. Chuchalin,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 55 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

consiliummedicum.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2021.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106, Moscow, Russia

Website: consiliummedicum.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Yuliya Agafonova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science editors:
Margarita Kapelovich, Elena Naumova

Literary editors-proofreaders:
Marina Vitvitskaya, Maria Manzyuk

Design and layout:
Sergey Sirotnin

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



**CONSILIUM
MEDICUM**

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хаитов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
 Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Ливзан М.А., профессор, д.м.н. (Омск)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
 Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
 Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

	ОБЗОР
Внеклеточные ловушки как важная часть патогенеза при хроническом риносинусите В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Н.В. Воробьева, А.С. Деханов	395
	ОБЗОР
Актуальность ситуационного использования назальных деконгестантов в современной клинической практике С.В. Морозова, Л.А. Кеда	400
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Влияние курения на течение послеоперационного периода у больных после удаления доброкачественных новообразований гортани Е.Б. Ракунова, С.В. Старостина, В.М. Свистушкин	406
	ОБЗОР
Взаимосвязь состояния лимфоидно-глоточного кольца и синдрома ксеростомии С.В. Морозова, Е.М. Павлюшина	410
	ОБЗОР
Интраназальный флутиказона пропионат в фармакотерапии аллергического ринита Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Д.Ю. Кобзев, И.А. Перфилова, Е.Н. Удовиченко, Л.В. Алешина	421
	ОБЗОР
Обзор опыта применения растительных препаратов для лечения острого риносинусита с позиции доказательной медицины К. Бахерт	430
	ОБЗОР
Заболевания верхних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом Э.В. Синьков	441
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Исследование потенциала препаратов на основе экстрактов лекарственных растений в отношении подавления репликации SARS-CoV-2: пилотное исследование Микела Луиза Де Пеллегрин, Анетт Рорхофер, Филипп Шустер, Барбара Шмидт, Филипп Петербургс, Андре Гесснер	445
	МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ
Аллергический ринит и бронхиальная астма: двойной удар по дыхательной системе. Как добиться контроля	451
	ОБЗОР
Мезенхимные стволовые клетки в терапии туберкулеза А.Н. Ремезова, А.А. Горелова, А.Н. Муравьев, Т.И. Виноградова, А.И. Горелов, А.И. Горбунов, Н.В. Орлова, Н.М. Юдинцева, Ю.А. Нащекина, М.Г. Шейхов, П.К. Яблонский	462
	ОБЗОР
Левифлоксацин в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей: взгляд через четверть века А.И. Синопальников	466
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Клиническое наблюдение течения новой коронавирусной инфекции у пациента с подострой формой гиперсенситивного пневмонита Г.М. Куклина, А.З. Ахмедова, Н.Н. Макарьянц	477

Contents

REVIEW

Extracellular traps as an important part of the pathogenesis in chronic rhinosinusitis

Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Nina V. Vorobyeva, Artem S. Dekhanov

395

REVIEW

The relevance of the situational use of nasal decongestants in modern clinical practice

Svetlana V. Morozova, Lina A. Keda

400

ORIGINAL ARTICLE

Smoking effect in patients following benign laryngeal lesions excision

Ekaterina B. Rakunova, Svetlana V. Starostina, Valery M. Svistushkin

406

REVIEW

Relationship between the state of the lymphoid-pharyngeal ring and xerostomia syndrome

Svetlana V. Morozova, Ekaterina M. Pawlushina

410

REVIEW

Intranasal fluticasone propionate in the pharmacotherapy of allergic rhinitis

Natalia G. Astafieva, Inna V. Gamova, Denis Yu. Kobzev, Irina A. Perfilova, Ekaterina N. Udovichenko, Lybov V. Aleschina

421

REVIEW

Review of the experience of using herbal drugs for the treatment of acute rhinosinusitis from the standpoint of evidence-based medicine

Claus Bachert

430

REVIEW

Upper respiratory tract diseases in patients with cystic fibrosis

Eduard V. Sinkov

441

ORIGINAL ARTICLE

A study of the potential of medicinal plant extracts in suppression of SARS-CoV-2 replication: a pilot study

Michela Luisa De Pellegrin, Anette Rohrhofer, Philipp Schuster, Barbara Schmidt, Philipp Peterburs, Andre Gessner

445

CONFERENCE PROCEEDINGS

Allergic rhinitis and bronchial asthma: a double blow to the respiratory system. How to achieve control

451

REVIEW

Mesenchymal stem cells in tuberculosis therapy

Anna N. Remezova, Anna A. Gorelova, Alexander N. Muraviev, Tatjana I. Vinogradova, Andrey I. Gorelov, Alexander I. Gorbunov, Nadezhda V. Orlova, Natalya M. Yuditseva, Yulia A. Nashchekina, Magomedadyk G. Sheykhov, Petr K. Yablonsky

462

REVIEW

Levofloxacin in the treatment of community-acquired infections of the lower respiratory tract: a look through a quarter of a century

Alexander I. Sinopalnikov

466

CASE REPORT

Clinical observation of the course of new coronavirus infection in a patient with subacute form of hypersensitive pneumonitis

Galina M. Kuklina, Aminat Z. Akhmedova, Natalia N. Makariants

477

Внеклеточные ловушки как важная часть патогенеза при хроническом риносинусите

В.М. Свистушкин¹, Г.Н. Никифорова¹, Н.В. Воробьева², А.С. Деханов^{✉1}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Хронический риносинусит (ХРС) является одним из самых распространенных заболеваний в структуре ЛОР-патологии. К хронизации этого заболевания часто приводит сочетание нескольких факторов, что существенно усложняет выбор тактики лечения при сохранении стойкого воспаления в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух. Появление новых данных об изменениях, происходящих на клеточно-молекулярном уровне, существенно влияет на понимание процессов, возникающих при патогенезе ХРС и других заболеваниях ЛОР-органов. В последние годы накапливается все больше информации о роли нейтрофилов и эозинофилов, а также такого механизма иммунного ответа, как образование внеклеточных ловушек, в структуре заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. В обзоре представлены актуальные сведения о влиянии нейтрофильных и эозинофильных внеклеточных ловушек на хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке дыхательных путей на примере ХРС.

Ключевые слова: нейтрофильные внеклеточные ловушки, эозинофильные внеклеточные ловушки, хронический риносинусит, патогенез риносинусита

Для цитирования: Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Воробьева Н.В., Деханов А.С. Внеклеточные ловушки как важная часть патогенеза при хроническом риносинусите. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 395–399. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201025

REVIEW

Extracellular traps as an important part of the pathogenesis in chronic rhinosinusitis

Valery M. Svistushkin¹, Galina N. Nikiforova¹, Nina V. Vorobyeva², Artem S. Dekhanov^{✉1}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Chronic rhinosinusitis is one of the most common diseases in the structure of ENT pathology. A combination of several factors often leads to the chronicity of this disease, which significantly complicates the choice of treatment tactics while maintaining persistent inflammation in the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses. The emergence of new data on changes occurring at the cellular-molecular level significantly affects the understanding of the processes occurring during the pathogenesis of chronic rhinosinusitis and other diseases of the ENT organs. In recent years, more and more information has been accumulating on the role of neutrophils and eosinophils, as well as on such an immune response mechanism as the formation of extracellular traps in the structure of diseases of the upper and lower respiratory tract. The review presents current information on the effect of neutrophilic and eosinophilic extracellular traps on the chronic inflammatory process in the mucous membrane of the respiratory tract using the example of chronic rhinosinusitis.

Keywords: neutrophilic extracellular traps, eosinophilic extracellular traps, chronic rhinosinusitis, rhinosinusitis pathogenesis

For citation: Svistushkin VM, Nikiforova GN, Vorobyeva NV, Dekhanov AS. Extracellular traps as an important part of the pathogenesis in chronic rhinosinusitis. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 395–399. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201025

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Деханов Артем Сергеевич** – аспирант каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dehanovartem@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0549-898X

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7414-1293

Никифорова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: gn_nik_63@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8617-0179

Воробьева Нина Викторовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. каф. иммунологии биологического фак-та ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: nvvorobjeva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5233-9338

✉ **Artem S. Dekhanov** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dehanovartem@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0549-898X

Valery M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7414-1293

Galina N. Nikiforova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: gn_nik_63@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8617-0179

Nina V. Vorobyeva – Cand. Sci. (Biol.), Lomonosov Moscow State University. E-mail: nvvorobjeva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5233-9338

Введение

Развитие современных методов диагностики способствует активному накоплению данных в иммунологии, что позволяет изучать ранее неизвестные аспекты патогенеза заболеваний, консервативное лечение которых не всегда приводит к стойкому эффекту. Одним из таких заболеваний является хронический риносинусит (ХРС). Согласно европейскому согласительному документу по риносинуситу и назальному полипозу (EPOS) 2020 с ХРС сталкивается от 5 до 12% человеческой популяции [1]. В России, по данным некоторых авторов, средняя распространенность заболевания составляет $16,42 \pm 10,89\%$ [2]. В последние годы появляется все больше информации о влиянии уникального механизма иммунного ответа – образования внеклеточных ловушек – на течение многих хронических заболеваний, включая ХРС [3–6].

Виды ХРС

В соответствии с последними рекомендациями EPOS 2020 [1] ХРС определяют как хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух длительностью более 12 нед, обязательными условиями которого являются жалобы на заложенность носа, а также один из следующих симптомов: дискомфорт в проекции околоносовых пазух или нарушение обоняния.

В большинстве случаев в клинической практике используется классификация ХРС согласно такому фенотипическому признаку, как наличие полипов. На основании этого условия ХРС подразделяется на полипозный и без полипов [1, 3, 5, 6].

Однако несмотря на то, что эта классификация удобна в использовании на практике, она не отражает действительных актуальных изменений в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух, происходящих на уровне гуморально-клеточных взаимодействий.

В связи с этим в последнее время наиболее активно ведется работа в направлении развития классификации, отражающей иммунологические процессы, свершающиеся в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух. В зависимости от причин развития воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух принято делить ХРС на первичный и вторичный (когда к развитию воспаления приводят локальные, механические, аутоиммунные факторы) [1]. Такой подход позволяет существенно индивидуализировать тактику лечения пациента и увеличить ее эффективность при первичном ХРС [1]. При вторичном ХРС в основе патогенетического лечения лежит устранение причины воспалительного процесса в околоносовых пазухах.

Внеклеточные ловушки

В 1996 г. описали путь прекращения жизненного цикла нейтрофилов, не похожий ни на апоптоз, ни на некроз [7]. После воздействия на нейтрофилы форбол-12-мириостат-13-ацетатом наблюдался выход во внеклеточное пространство ДНК вместе с везикулярными белками, что приводило к гибели нейтрофила. Лишь в 2004 г. в полной мере изучили механизм, лежащий в основе образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), который получил название НЕТоз (NET – neutrophil extracellular traps) [7, 8], а также исследовали его антибактериальные и противовирусные свойства. НЕТоз описан у многих представителей животного мира, включая млекопитающих, рыб и насекомых [9].

Схожий механизм прекращения жизненного цикла клетки с образованием внеклеточных ловушек показан и у других видов гранулоцитов. У эозинофилов это явление обнаружили в 2008 г. и охарактеризовали как ответ эозинофилов на чужеродную инфекцию, а сам процесс назвали ЭТозом [10]. Однако большинство исследований, посвя-

щенных внеклеточным ловушкам, направлено на изучение НЕТоза.

В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что выброс НВЛ может быть результатом активации нейтрофила в условиях, когда поглощение чужеродного агента проблематично из-за несоответствия размеров фагоцита и патогена [11]. Для эозинофилов такой механизм активации образования внеклеточных ловушек изучен недостаточно.

Двойственная роль внеклеточных ловушек

Механизм иммунного ответа – образование НВЛ и эозинофильных внеклеточных ловушек (ЭВЛ) – направлен на повышение эффективности элиминации чужеродных патогенов из организма хозяина. Особенно высокой способностью к элиминации патогенов обладают нейтрофилы, которые первыми мигрируют в очаг инфекции и реализуют свои антимикробные свойства. Эозинофилы принимают участие в защите организма от грибковой или паразитарной инвазии. НВЛ и ЭВЛ формируют гидрофобные связи за счет анионного заряда поверхности бактерий и катионного заряда внеклеточных ловушек, практически охватывая патоген [12]. Образование внеклеточных ловушек дополняют привычные механизмы реализации иммунологических функций гранулоцитов, такие как фагоцитоз и активация комплемента.

НВЛ при остром воспалительном процессе предотвращают диссеминацию инфекционных агентов, захватывая патогены и уничтожая их при помощи антимикробных ферментов, способствуя миграции гранулоцитов в очаг воспаления [3, 13]. При этом НВЛ имеют прямое отношение к поддержанию избыточного воспалительного ответа, образованию тромбов в сосудах за счет активации тромбоцитов [13].

НВЛ необходимы для элиминации представительной грибковой микробиоты из легочной ткани [14], при этом их избыточное накопление способствует снижению легочной функции и легочной вентиляции при заболеваниях нижних дыхательных путей (ДП) [15]. Число НВЛ в мокроте напрямую коррелирует с тяжестью течения хронической обструктивной болезни легких [15] и острого респираторного дистресс-синдрома [16].

Похожая ситуация с участием НВЛ наблюдается при кератите, воспалении роговицы глаза. Число НВЛ напрямую коррелирует с эффективностью лечения грибковой инвазии [17]. Однако при поражении роговицы глаза синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*), а также воспалении, не ассоциированном с бактериальной инвазией, накопление НВЛ усугубляет течение заболевания [18, 19].

Интересна роль НВЛ при сепсисе: у выживших пациентов нейтрофилы обладали большим потенциалом к образованию НВЛ по сравнению с группой пациентов, лечение которых было неэффективным [20]. Это может говорить о важности образования НВЛ в начале воспалительного процесса, ассоциированного с бактериальной инвазией, и его потенциальном негативном влиянии на организм хозяина при развитии хронического воспалительного процесса. Показано, что ЭВЛ обладают гораздо меньшей способностью к удалению патогена, однако они значительно повышают способность организма к элиминации синегнойной палочки при сепсисе [21–23].

Образование ЭВЛ преимущественно встречается при заболеваниях, сопровождающихся инфильтрацией тканей эозинофилами. Наиболее изучено присутствие ЭВЛ при аллергическом рините, риносинусите и бронхиальной астме (БА) [24–28]. Существует мнение, что высокая вязкость эозинофильного секрета, содержащего ферменты первичных и вторичных гранул эозинофилов, может способствовать повреждению эпителия слизистой оболочки за счет снижения клиренса секрета из просвета ДП [29].

В целом роль ЭВЛ при различных заболеваниях изучена в меньшей степени, чем роль НВЛ. ЭВЛ обладают меньшим потенциалом к повреждению собственных тканей организма благодаря более высокой стабильности эозинофильных везикул, образующихся в процессе ЭТоза. В дальнейшем эти гранулы эозинофилов принимают участие в процессе иммунного ответа как самостоятельные комплемент-зависимые структуры [30–32].

Роль внеклеточных ловушек при риносинусите

Течение ХРС в большинстве случаев ассоциировано с нейтрофильной, эозинофильной или смешанной инфильтрацией тканей слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух [5]. При ХРС 2-го типа эозинофилы, преобладающие в слизистой оболочке, могут способствовать миграции нейтрофилов в слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух, провоцируя НЕТоз, который может как противостоять бактериальной инвазии [5], так и поддерживать воспалительный процесс [3].

НЕТоз как компонент иммунного ответа является частью воспалительного процесса и, по данным некоторых исследователей, может встречаться при анализе гистологического материала в 67% случаев у пациентов с ХРС без полипов и с полипозным риносинуситом у 64% больных [5]. Однако не всем исследователям удалось найти НВЛ у пациентов с неэозинофильным риносинуситом [33]. Около 13,5% эозинофилов, инфильтрирующих слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух при эозинофильном ХРС, погибают путем ЭТоза [33].

В литературе также практически не представлены данные о частоте и распространенности НЕТоза в слизистых оболочках у пациентов без ХРС, хотя имеются сведения о том, что число НВЛ в секрете пациентов из группы контроля значительно ниже, чем у больных ХРС [3]. В то же время ЭТоз, согласно данным некоторых исследователей, наблюдается в тканях пациентов с неэозинофильным риносинуситом и не наблюдается у здоровых людей [33]. При этом число ЭВЛ в слизистой оболочке и полипозной ткани не коррелирует с распространенностью полипозного поражения [33].

При ХРС в период ремиссии и при обострениях концентрация внеклеточной ДНК и НВЛ в тканях и секрете существенно увеличивается [3, 5, 6]. Во время анализа секрета пациентов с полипозным риносинуситом нашли ЭВЛ [12, 33, 34]. Однако в литературе нет данных о том, какой процент разрушенных нейтрофилов подвергается цитолизу, а какой идет по пути образования внеклеточных ловушек, тогда как известно, что около 30% эозинофилов при полипозном риносинусите 2-го типа испытывает цитолиз [12].

Безусловно, распределение внеклеточных ловушек в тканях зависит от наличия полипозной ткани. При полипозном риносинусите НВЛ сосредоточены преимущественно субэпителиально и часто ассоциированы с бактериальными биопленками [5, 6]. ЭВЛ в случае полипозного риносинусита расположены в апикальной части субэпителиального слоя по сравнению со стромой, где эозинофилы в основном интактны [33].

При ХРС без полипов НВЛ находятся значительно глубже эпителия и обнаруживаются преимущественно в строме [5]. Распределение ЭВЛ в случае ХРС без полипов в литературе не описано.

Нейтрофилы и НВЛ влияют на проницаемость эпителия, однако их действие разнонаправленно. Так, в клетках, проконтактировавших с НВЛ, происходит снижение проницаемости эпителия за счет увеличения электрической резистентности. Это связано с увеличением числа межклеточных соединительных комплексов и наблюдается только после взаимодействия эпителия с НВЛ или предактивированными нейтрофилами, которые находятся в процессе НЕТоза [3]. В противоположность этому интактные нейтрофилы могут нарушать барьерную

функцию эпителия у пациентов с полипозным риносинуситом [35]. Это связано с возможностью выработки нейтрофилами онкостатина М, который приводит к ухудшению барьерной функции эпителия [36]. Известно, что нейтрофилы могут производить также и проаллергические интерлейкины (ИЛ) – ИЛ-4, 5, 9 и 13, поддерживая 2-й тип воспалительного ответа, однако это явление наблюдается лишь при полипозном риносинусите и требует дальнейшего изучения [35].

ЭВЛ способны увеличивать проницаемость эпителия слизистой оболочки в случае БА и вместе с тем способствовать его отслоению, однако этот эффект не был изучен при ХРС [37].

НВЛ и нейтрофилы в процессе НЕТоза также содействуют повышению миграции лейкоцитов в очаг воспаления [3]. Этот эффект обусловлен увеличением числа ICAM-1 рецепторов эндотелия, усиливающих миграцию клеток из кровеносного русла в ткани [3].

Сравнение эффектов НВЛ и ЭВЛ

Внеклеточные ловушки в значительной степени оказывают влияние на характер патологического отделяемого при воспалительных процессах слизистых оболочек [12, 38]. При преобладании в очаге воспаления нейтрофильной инфильтрации наблюдается гнойное отделяемое, тогда как при эозинофильной инфильтрации формируется характерный секрет, называемый «муцин» [39, 40]. Большое влияние на вязкость секрета оказывают процессы НЕТоза и ЭТоза [38].

Для отделяемого с избыточным образованием ЭВЛ характерно существенное увеличение вязкости. Это связано с сохранением низкой пластичности хроматина и более высокой по сравнению с НВЛ стабильностью везикул эозинофилов [41]. Под пластичностью понимают изменение трехмерной структуры хроматина ДНК и степень его конденсации. Разницу в вязкости отделяемого при НЕТозе и ЭТозе можно объяснить отличием в активности протеолитических ферментов нейтрофилов и эозинофилов. Более высокая активность протеолитических ферментов нейтрофилов (в частности, нейтрофильной эластазы) снижает стабильность конденсированного хроматина и повышает его пластичность [38, 41]. Снижение пластичности хроматина гранулоцитов происходит за счет деградации ядерных гистонов, определяющих трехмерную структуру хроматина, которые разрушаются нейтрофильной эластазой и другими ферментами нейтрофилов [41].

Примером такого влияния НЕТоза является снижение вязкости экссудата на фоне присоединения бактериального компонента при эозинофильном среднем отите [42]. Образование НВЛ в этом случае связано с присоединением бактериальной инвазии, индуцирующей НЕТоз.

Для НВЛ характерно наличие сочетания деконденсированной внеклеточной ДНК, а также дегранулировавшихся ферментов – нейтрофильной эластазы и миелопероксидазы. Это существенно отличает НВЛ от ЭВЛ, в которых внеклеточная ДНК связана с целыми гранулами. Дегрануляция с выходом ферментов во внеклеточное пространство у эозинофилов вторична по отношению к ЭТозу и происходит только после воздействия специфических триггеров [38]. Таким образом, НВЛ могут с большей долей вероятности способствовать повреждению собственных тканей, чем ЭВЛ. Однако из-за того, что ЭТоз в мушине протекает легче, чем в тканях, избыток образования ЭВЛ на фоне задержки эвакуации секрета может способствовать вторичному повреждению эпителия [1, 12, 38].

Терапевтические возможности влияния на внеклеточные ловушки

Основными группами лекарственных средств, применяемых для лечения пациентов с ХРС, являются интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС), во время обо-

стрения – системные антибактериальные препараты [1]. Увеличить эффективность лечения могут также ирригационные мероприятия [1]. При воспалительных процессах грибковой этиологии может быть оправдано назначение противогрибковых препаратов [43]. Лечение направлено на купирование воспалительного процесса и нормализацию функционирования слизистой оболочки околоносовых пазух [43, 44].

Для повышения эффективности лечения во время обострения могут назначаться деконгестанты, антигистаминные и антилейкотриеновые препараты (при сопутствующей аллергии), мукоактивные и иммуностимулирующие средства [1, 45].

Хотя назначение антибактериальной терапии не решает проблемы данной патологии [46], известно, что при ХРС длительный прием макролидов обладает иммуномодулирующим эффектом, в основе которого лежит усиление НЕТоза [3, 44]. Во время обострения ХРС это влияние может повышать возможности организма к элиминации патогена, тогда как при хроническом течении процесса избыток НВЛ может приводить к повреждению слизистой оболочки.

Связь использования других антибактериальных препаратов с метаболизмом внеклеточных ловушек не описана [3].

Известно, что интраназальные ГКС при длительном применении в процессе лечения больных ХРС оказывают положительное влияние на клиническое течение заболевания и качество жизни, особенно при первичном ХРС 2-го типа, ассоциированном с избыточной инфильтрацией слизистой оболочки полости носа эозинофилами. Использование такого ГКС, как дексаметазон, по данным литературы, *in vivo* не влияет на процесс НЕТоза, однако снижает апоптоз нейтрофилов [3]. Вместе с тем имеются сведения о снижении количества НВЛ на фоне применения данного препарата в условиях *in vitro* [47, 48].

Влияние ГКС на образование ЭВЛ при ХРС изучено недостаточно, хотя есть данные, что при хронических заболеваниях нижних ДП использование дексаметазона существенно снижает уровень ИЛ-8, ассоциированного с образованием ЭВЛ, а также уменьшает образование эозинофильных гранул, содержащих агрессивные ферменты и поддерживающих тяжелое течение БА [37].

В качестве одного из инвазивных способов купирования обострений ХРС может использоваться лечебно-диагностическая пункция верхнечелюстной и других пазух носа [44]. При отсутствии эффекта от консервативного лечения в среднем у 13–20% больных ХРС проводится хирургическое лечение, направленное на санацию очага воспаления с последующим восстановлением аэрации и дренирования пазухи [49].

Индивидуальные особенности строения полости носа и околоносовых структур у пациента могут способствовать поддержанию хронического воспалительного процесса. В таких случаях консервативное лечение даже при положительном клиническом эффекте сопровождается хирургическим вмешательством, направленным на коррекцию измененных внутриносовых структур, препятствующих адекватной аэрации или частичной и полной блокаде выводящих путей [43, 44]. Хирургическая санация синусов существенно снижает клинические проявления заболевания, однако рецидив ХРС наблюдается в 31% случаев [50]. Частота послеоперационных осложнений варьирует от 1,2 до 15,3%, и в 7% случаев требуется повторное хирургическое вмешательство [50].

Таким образом, существующие на сегодняшний день методы консервативного и хирургического лечения имеют потенциал к дальнейшему совершенствованию.

Заключение

Все упомянутое позволяет сделать вывод о недостаточной эффективности существующих методов лечения и важности поиска новых способов борьбы с ХРС, учитывающих

этиопатогенетические изменения в слизистой оболочке полости носа, в том числе метаболизм внеклеточных ловушек в тканях. Таким образом, внеклеточные ловушки, которые являются важным компонентом воспалительного процесса, могут оказаться основной мишенью при лечении ХРС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

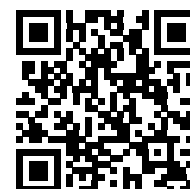
Литература/References

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. S29):1-464. DOI:10.4193/Rhin20.600.2
2. Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., и др. Эпидемиология хронических риносинуситов. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;3:188 [Shamkina PA, Krivopapov AA, Ryazancev SV, et al. Epidemiologia khronicheskikh rinosinitov. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2019;3:188 (in Russian)]. DOI:10.17513/spno.28891
3. Hwang JW, Kim JH, Kim HJ, et al. Neutrophil extracellular traps in nasal secretions of patients with stable and exacerbated chronic rhinosinusitis and their contribution to induce chemokine secretion and strengthen the epithelial barrier. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(10):1306-20. DOI:10.1111/cea.13448
4. Jun YJ, Park SJ, Kim TH, et al. Expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 and 2 in patients with chronic rhinosinusitis and their possible contribution to local glucocorticoid activation in sinus mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:926-34.e6. DOI:10.1016/j.jaci.2014.03.033
5. Delemarre T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. A substantial neutrophilic inflammation as regular part of severe type 2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):179-88.e2. DOI:10.1016/j.jaci.2020.08.036
6. Cao Y, Chen F, Sun Y, et al. LL-37 promotes neutrophil extracellular trap formation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(7):990-9. DOI:10.1111/cea.13408
7. Takei H, Araki A, Watanabe H, et al. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis. *J Leukos Biol*. 1996;59:229-40. DOI:10.1002/jlb.59.2.229
8. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-5. DOI:10.1126/science.1092385
9. Altincicek B, Stotzel S, Wygrecka M, et al. Host-derived extracellular nucleic acids enhance innate immune responses, induce coagulation, and prolong survival upon infection in insects. *J Immunol*. 2008;181(4):2705-12. DOI:10.4049/jimmunol.181.4.2705
10. Yousefi S, Gold JA, Andina N, et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nat Med*. 2008;14(9):949-53. DOI:10.1038/nm.1855
11. Branzk N, Lubojemska A, Hardison SE, et al. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens. *Nat Immunol*. 2014;15(11):1017-25. DOI:10.1038/ni.2987
12. Ueki S, Konno Y, Takeda M, et al. Eosinophil extracellular trap cell death-derived DNA traps: Their presence in secretions and functional attributes. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):258-67. DOI:10.1016/j.jaci.2015.04.041
13. Sollberger G, Tilley DO, Zychlinsky A. Neutrophil Extracellular Traps: The Biology of Chromatin Externalization. *Dev Cell*. 2018;44(5):542-53. DOI:10.1016/j.devcel.2018.01.019
14. Bianchi M, Hakkim A, Brinkmann V, et al. Restoration of NET formation by gene therapy in CGD controls aspergillosis. *Blood*. 2009;114(13):2619-22. DOI:10.1182/blood-2009-05-221606
15. Dicker AJ, Crichton ML, Pumphrey EG, et al. Neutrophil extracellular traps are associated with disease severity and microbiota diversity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):117-27. DOI:10.1016/j.jaci.2017.04.022
16. Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss BM, et al. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest*. 2012;122(7):2661-71. DOI:10.1172/JCI61303
17. Jin X, Zhao Y, Zhang F, et al. Neutrophil extracellular traps involvement in corneal fungal infection. *Mol Vis*. 2016;22:944-52.
18. Jiménez-Alcázar M, Rangaswamy C, Panda R, et al. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. *Science*. 2017;358(6367):1202-6. DOI:10.1126/science.aam8897
19. Kambas K, Mitroulis I, Ritis K. The emerging role of neutrophils in thrombosis-the journey of TF through NETs. *Front Immunol*. 2012;3:385. DOI:10.3389/fimmu.2012.00385
20. Park SY, Shrestha S, Youn YJ, et al. Autophagy Primes Neutrophils for Neutrophil Extracellular Trap Formation during Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(5):577-89. DOI:10.1164/rccm.201603-0596OC
21. Muniz VS, Silva JC, Braga YAV, et al. Eosinophils release extracellular DNA traps in response to *Aspergillus fumigatus*. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):571-85.e7. DOI:10.1016/j.jaci.2017.07.048
22. Hatano Y, Taniuchi S, Masuda M, et al. Phagocytosis of heat-killed *Staphylococcus aureus* by eosinophils: comparison with neutrophils. *APMIS*. 2009;117(2):115-23. DOI:10.1111/j.1600-0463.2008.00022.x
23. Linch SN, Kelly AM, Danielson ET, et al. Mouse eosinophils possess potent antibacterial properties *in vivo*. *Infect Immun*. 2009;77(11):4976-82. DOI:10.1128/IAI.00306-09

24. Ueki S, Melo RC, Ghiran I, et al. Eosinophil extracellular DNA trap cell death mediates lytic release of free secretion-competent eosinophil granules in humans. *Blood*. 2013;121(11):2074-83. DOI:10.1182/blood-2012-05-432088
25. Kita H. Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. *Immunol Rev*. 2011;242(1):161-77. DOI:10.1111/j.1600-065X.2011.01026.x
26. Persson C, Uller L. Theirs but to die and do: primary lysis of eosinophils and free eosinophil granules in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(6):628-33. DOI:10.1164/rccm.201311-2069OE
27. Melo RC, Liu L, Xenakis JJ, Spencer LA. Eosinophil-derived cytokines in health and disease: unraveling novel mechanisms of selective secretion. *Allergy*. 2013;68(3):274-84. DOI:10.1111/all.12103
28. Spencer LA, Bonjour K, Melo RC, Weller PF. Eosinophil secretion of granule-derived cytokines. *Front Immunol*. 2014;5:496. DOI:10.3389/fimmu.2014.00496
29. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, et al. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(2):362-9. DOI:10.1016/j.jaci.2005.03.049
30. Ueki S, Melo RC, Ghiran I, et al. Eosinophil extracellular DNA trap cell death mediates lytic release of free secretion-competent eosinophil granules in humans. *Blood*. 2013;121(11):2074-83. DOI:10.1182/blood-2012-05-432088
31. Neves JS, Perez SA, Spencer LA, et al. Eosinophil granules function extracellularly as receptor-mediated secretory organelles. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(47):18478-83. DOI:10.1073/pnas.0804547105
32. Neves JS, Radke AL, Weller PF. Cysteinyl leukotrienes acting via granule membrane-expressed receptors elicit secretion from within cell-free human eosinophil granules. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):477-82. DOI:10.1016/j.jaci.2009.11.029
33. Hwang CS, Park SC, Cho HJ, et al. Eosinophil extracellular trap formation is closely associated with disease severity in chronic rhinosinusitis regardless of nasal polyp status. *Sci Rep*. 2019;9(1):8061. DOI:10.1038/s41598-019-44627-z
34. Zhang N, Van Crombruggen K, Gevaert E, Bachert C. Barrier function of the nasal mucosa in health and type-2 biased airway diseases. *Allergy*. 2016;71(3):295-307. DOI:10.1111/all.12809
35. Wang H, Pan L, Liu Z. Neutrophils as a Protagonist and Target in Chronic Rhinosinusitis. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2019;12(4):337-47. DOI:10.21053/ceo.2019.00654
36. Pothoven KL, Norton JE, Suh LA, et al. Neutrophils are a major source of the epithelial barrier disrupting cytokine oncostatin M in patients with mucosal airways disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;139(6):1966-78.e9. DOI:10.1016/j.jaci.2016.10.039
37. Choi Y, Le Pham D, Lee DH, et al. Biological function of eosinophil extracellular traps in patients with severe eosinophilic asthma. *Exp Mol Med*. 2018;50(8):1-8. DOI:10.1038/s12276-018-0136-8
38. Ueki S, Tokunaga T, Fujieda S, et al. Eosinophil ETosis and DNA Traps: a New Look at Eosinophilic Inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(8):54. DOI:10.1007/s11882-016-0634-5
39. Collins MM, Nair SB, Der-Haroutian V, et al. Effect of using multiple culture media for the diagnosis of noninvasive fungal sinusitis. *Am J Rhinol*. 2005;19(1):41-5.
40. Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope*. 2000;110(5 Pt. 1):799-813. DOI:10.1097/00005537-200005000-00010
41. Peterson CL, Laniel MA. Histones and histone modifications. *Curr Biol*. 2004;14(14):R546-51. DOI:10.1016/j.cub.2004.07.007
42. Iino Y, Tomioka-Matsutani S, Matsubara A, et al. Diagnostic criteria of eosinophilic otitis media, a newly recognized middle ear disease. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38(4):456-61. DOI:10.1016/j.anl.2010.11.016
43. Арефьева Н.А., Вишняков В.В., Иванченко О.А., и др. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. Под ред. А.С. Лопатина. Российское общество ринологов. М.: Практическая медицина, 2014 [Arefeva NA, Vishniakov VV, Ivanchenko OA, et al. Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, diagnosis and treatment principles. Clinical guidelines. Ed. AS Lopatin. Russian Society of Rhinologists. Moscow: Practical Medicine, 2014 (in Russian)].
44. Пальчун В.Т. Оториноларингология. Национальное руководство. М.: Геотар-Медиа, 2020 [Palchun VT. Otorhinolaryngology. National leadership. Moscow: Geotar-Media, 2020 (in Russian)].
45. Kim DW, Kim DK, Jo A, et al. Age-Related Decline of Neutrophilic Inflammation Is Associated with Better Postoperative Prognosis in Non-eosinophilic Nasal Polyps. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148442. DOI:10.1371/journal.pone.0148442
46. Kwon E, O'Rourke MC. Chronic Sinusitis. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441934/> Accessed: 20.11.2020.
47. Vargas A, Boivin R, Cano P, et al. Neutrophil extracellular traps are downregulated by glucocorticoids in lungs in an equine model of asthma. *Respir Res*. 2017;18(1):207. DOI:10.1186/s12931-017-0689-4
48. Laponi MJ, Carestia A, Landoni VI, et al. Regulation of neutrophil extracellular trap formation by anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;345(3):430-7. DOI:10.1124/jpet.112.202879
49. Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2015;14:Doc11. DOI:10.3205/cto000126
50. Veloso-Teles R, Cerejeira R. Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Clinical outcome and predictive factors of recurrence. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(1):56-62. DOI:10.2500/ajra.2017.31.4402

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Актуальность ситуационного использования назальных деконгестантов в современной клинической практике

С.В. Морозова✉, Л.А. Кеда

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

Аннотация

Назальные деконгестанты (НД) являются представителями фармакологической группы α -адреномиметиков и широко используются в клинической практике. Эти препараты с успехом применяются в качестве симптоматической терапии острых риносинуситов (ОР), а также в составе комплексной терапии острых отитов при разгрузочной терапии для слуховой трубы. Применение НД необходимо перед проведением эндоскопического исследования полости носа, для более качественной оценки состояния остиомеатального комплекса, обонятельной щели, а также дифференциальной диагностики различных форм ринита и дизосмии. НД незаменимы при профилактике осложнений ОР, таких как острый евстахиит, экссудативный средний отит и острый средний отит. Также данные препараты используются при профилактике развития аэроотита и баротравмы уха. Наиболее часто используются НД средней продолжительности действия и длительные, такие как ксилометазолин и оксиметазолин. В статье приведены клинические исследования, демонстрирующие высокую эффективность и безопасность данных препаратов в составе терапии ОР. Показана хорошая переносимость оксиметазолина и ксилометазолина пациентами при минимальном количестве нежелательных явлений. Современными представителями НД являются такие препараты, как Отривин экспресс 0,05% с ароматом ментола, основное действующее вещество которого – оксиметазолин, Отривин 0,1% Увлажняющая формула и Отривин 0,1% с ментолом и эвкалиптом, в состав которых в качестве основного действующего компонента входит ксилометазолин. Данные средства подтвердили свою эффективность и безопасность в большом количестве клинических исследований и могут быть рекомендованы в качестве местных сосудосуживающих препаратов.

Ключевые слова: назальные деконгестанты, острый риносинусит, острый средний отит, аэроотит, баротравма уха, ксилометазолин, оксиметазолин

Для цитирования: Морозова С.В., Кеда Л.А. Актуальность ситуационного использования назальных деконгестантов в современной клинической практике. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 400–405. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201029

REVIEW

The relevance of the situational use of nasal decongestants in modern clinical practice

Svetlana V. Morozova✉, Lina A. Keda

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

Abstract

Nasal decongestants (ND) are representatives of the pharmacological group of α -adrenomimetics and are widely used in clinical practice. These drugs are successfully used as symptomatic therapy of acute rhinosinusitis (AR), as well as as part of the complex therapy of acute otitis during unloading therapy for the auditory tube. The use of ND is necessary before conducting an endoscopic examination of the nasal cavity, for a better assessment of the state of the ostiomeatal complex, the olfactory cleft, as well as differential diagnosis of various forms of rhinitis and dysosmia. ND are indispensable in the prevention of complications of AR, such as acute eustachitis, exudative otitis media and acute otitis media. Also, these drugs are used in the prevention of the development of aerotitis and ear barotrauma. The most commonly used nasal medications of medium and long duration of action, such as xylometazoline and oxymetazoline. This article presents clinical studies demonstrating the high efficacy and safety of these drugs as part of the treatment of AR. It is shown that oxymetazoline and xylometazoline are well tolerated by patients with a minimum number of adverse events. Modern representatives of ND are such drugs as Otrivin express 0.05% with the aroma of menthol, the main active ingredient of which is oxymetazoline, Otrivin 0.1% Moisturizing formula and Otrivin 0.1% with menthol and eucalyptus, which includes xylometazoline as the main active ingredient. These drugs have confirmed their effectiveness and safety in a large number of clinical studies and can be recommended as local vasoconstrictors.

Keywords: nasal decongestants, acute rhinosinusitis, acute otitis media, aerotitis, ear barotrauma, xylometazoline, oxymetazoline

For citation: Morozova SV, Keda LA. The relevance of the situational use of nasal decongestants in modern clinical practice. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 400–405. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201029

Введение

Назальные деконгестанты (НД), или сосудосуживающие средства, являются препаратами фармакологической группы α -адреномиметиков и широко представлены в виде местных лекарственных форм. НД делятся на группы корот-

кого действия (4–6 ч), средней продолжительности действия (8–10 ч) и длительного действия (до 12 ч) [1, 2]. Наиболее часто используются препараты средней продолжительности действия, к которым относится ксилометазолин, и длительного действия – трамазолин и оксиметазолин. Механизм

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Морозова Светлана Вячеславовна** – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1458-6279

Кеда Лина Алексеевна – аспирант каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: linatoporkova94@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5534-8464

✉ **Svetlana V. Morozova** – D. Sci. Med., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1458-6279

Lina A. Keda – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: linatoporkova94@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5534-8464

действия НД заключается в стимуляции α -адренорецепторов мышечного слоя стенки сосудов, что вызывает выброс норадреналина, приводящий к сокращению сосуда и, как следствие, – к уменьшению отека слизистой оболочки. Кроме того, к полезным свойствам НД следует отнести антиоксидантный эффект и уменьшение синтеза оксида азота, что приводит к уменьшению воспаления [3, 4].

НД выпускаются в виде капель, спреев и гелей. Каждая из этих лекарственных форм применяется в клинической практике [5]. Использование капель целесообразнее, например, при необходимости устранения отека в зоне глоточного устья слуховых труб; применение спрея необходимо при устранении отека в области среднего носового хода, которого препарат достигает благодаря мелкодисперсному распылению; НД в виде геля могут быть полезны, когда необходимо устранить локальный отек слизистой оболочки.

Противопоказаниями к применению НД являются атрофия слизистой оболочки полости носа, медикаментозный ринит и артериальная гипертензия [6].

НД применяются в клинической практике множество лет. Основным показанием к применению местных НД является устранение отека слизистой оболочки полости носа и носоглотки при острых риносинуситах (ОР), а также при проведении прочих лечебно-диагностических мероприятий [1, 7].

Применение НД при ОР

Одним из наиболее частых заболеваний, с которым сталкивается врач-оториноларинголог амбулаторного звена, является ОР, представляющий собой воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Продолжительность ОР составляет до 12 нед.

Согласно международному согласительному документу по риносинуситам EPOS-2020 выделяют ОР, острый поствирусный и бактериальный риносинусит [8]. На долю вирусной природы ОР приходится до 98% всех случаев данного заболевания. Диагноз поствирусного риносинусита может устанавливаться при сохранении симптомов ОР более 10 дней или усилении выраженности симптомов на 5-й день заболевания («вторая волна»). На долю острого бактериального синусита приходится до 2% случаев, диагноз ставится на основании следующих симптомов: лихорадка выше 38°C, «бесцветные» (белые) выделения из носа, чаще одностороннего характера, выраженная местная боль, повышение маркеров воспаления в крови – С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов, «вторая волна» симптомов. Выделяют также рецидивирующий ОР, который характеризуется возникновением симптомов, свойственных для острого поствирусного или бактериального синусита, чаще 4 раз в год с периодами полной ремиссии между данными эпизодами. Рецидивирующий ОР требует тщательного обследования пациента, выявления состояний, которые способны создать фон для развития данного заболевания (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, одонтогенный синусит, нарушение архитектоники полости носа, аллергия), и обязательного их лечения.

По данным EPOS-2020 для того чтобы поставить данный диагноз, требуется установить наличие 2 из следующих симптомов: назальная обструкция и/или ринорея, лицевая боль, а также гипосмия (снижение обоняния) или anosmia (отсутствие обоняния) [8, 9]. Помимо сбора жалоб, анамнеза и передней риноскопии также дополнительно может проводиться эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки, а также лучевая диагностика – компьютерная томография околоносовых пазух, однако ее применение не показано при первичной диагностике и используется в основном при затяжных формах ОР или при подозрении на наличие осложнений [8–10].

При сборе жалоб и анамнеза обращают внимание на длительность заболевания, характер начала (острое), предшествующие факторы (переохлаждение, контакт с человеком, который болен острой респираторной вирусной инфекцией), динамику развития симптомов (наблюдается ли их регресс или усиление, волнообразное течение заболевания). При передней риноскопии оценивают состояние слизистой оболочки полости носа, ее цвет и степень отека, наличие и характер отделяемого в носовых ходах. Для ОР характерна гиперемия и отек слизистой оболочки, а также слизистое, слизисто-гнойное или гнойное отделяемое в носовых ходах, чаще в среднем носовом ходе. Эндоскопическое исследование позволяет более детально осмотреть зону остиомеатального комплекса, оценить степень отека средней носовой раковины, наличие блока обонятельной щели, состояние носоглотки [8, 11].

Крайне важна местная терапия ОР. Ирригационно-элиминационная терапия в виде промывания полости носа растворами морской воды продемонстрировала свою высокую эффективность и безопасность [12]. В настоящее время в аптеках представлены изотонические и гипертонические растворы морской воды. Гипертонические растворы помимо очищения полости носа используются также и для уменьшения отека слизистой оболочки. Одно из исследований сравнивало эффективность гипертонического и изотонического солевых растворов в лечении ОР. В исследование вошли 119 пациентов. Наблюдение проводилось в течение 7 дней с ежедневной оценкой степени выраженности симптомов. В результате не обнаружено существенной разницы в эффективности гипертонического и изотонического растворов. Кроме того, только 44% пациентов отметили, что будут использовать гипертонический солевой раствор снова, что связано с неприятными ощущениями при применении. Всего 32% пациентов отметили жжение при ирригации полости носа гипертоническим раствором по сравнению с 13% пациентов, использовавших изотонический раствор [13].

Краеугольным камнем в вопросе лечения ОР является использование антибактериальной терапии. Данные EPOS-2020 демонстрируют нецелесообразность применения системных антибиотиков при ОР и остром поствирусном риносинусите [8, 14]. Также сегодня проблемой применения данных препаратов становится рост антибиотикорезистентности во всем мире.

Большую роль в лечении ОР играет фитотерапия [8, 11]. Данные последних исследований показали, что применение фитопрепаратов укорачивает сроки лечения пациентов с данным заболеванием и существенно облегчает симптомы.

Целью применения НД при ОР является устранение отека слизистой оболочки как основного патогенетического звена. Одним из широко известных представителей данной группы препаратов является Отривин, выпускаемый компанией GlaxoSmithKline, Великобритания¹. Существует несколько видов препарата, применяемых во взрослой практике при лечении ОР: Отривин 0,1% Увлажняющая формула, в состав которого входит ксилометазолин, а также сорбитол и гипромеллоза, обладающие увлажняющим эффектом; Отривин 0,1% с ментолом и эвкалиптом, включающий в себя ксилометазолин, левоментол и цинеол, который дополнительно оказывает охлаждающее действие, дающее ощущение свежести; Отривин Экспресс с ароматом ментола, обеспечивающий благодаря входящему в его состав оксиметазолину эффект уже через 25 с. Специальная форма Отривин 0,05% Для детей содержит вдвое меньшую концентрацию ксилометазолина и увлажняющие вспомогательные компоненты сорбитол и гипромеллозу, что позволяет применять его у детей уже с 2-летнего

¹Официальный сайт препарата Отривин. Режим доступа: <https://www.otrivin.ru/> Ссылка активна на 21.06.2021.

возраста. Еще одна специальная формула Отривин Комплекс помимо деконгестанта ксилометазолина содержит второй активный компонент – секретолитик ипратропия бромид. Его применение особенно эффективно в случае ринита с выраженной ринореей. Отривин Комплекс показан к применению с 18 лет².

Отривин 0,1% Увлажняющая формула и Отривин 0,1% с ментолом и эвкалиптом следует применять по 1 дозе (впрыскиванию) в каждый носовой ход не более 3 раз в день и не дольше 10 дней. Исследования *in vitro* показали, что ксилометазолин подавляет инфекционную активность риновируса человека, вызывающего «простуду»³⁻⁵. Отривин Экспресс с ароматом ментола применяется по 1 дозе (впрыскиванию) в каждый носовой ход 1–2 раза в день не более 2 раз в сутки⁶. Разрешен к применению с 12 лет.

Эффективность оксиметазолина и ксилометазолина в лечении ОР освещена в большом количестве публикаций. Так, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 247 пациентов с ОР продемонстрировало, что в группе больных, получавших в качестве лечения оксиметазолин, уменьшилась продолжительность заболевания в среднем на 2 дня по сравнению с группой, получавшей плацебо – физиологический раствор (4 дня против 6 дней). Всего 84% пациентов, получавших оксиметазолин, определили эффект от лечения как хороший и очень хороший. В группе контроля, получавшей физиологический раствор, доля пациентов, оценивших лечение как хорошее и очень хорошее, составила 44% [15].

В публикации, включившей в себя описание 2 слепых плацебо-контролируемых исследований с участием 61 и 67 человек, показано, что оксиметазолин 0,05% эффективнее устраняет отек слизистой оболочки полости носа с 1 по 12-й час наблюдений по сравнению с плацебо [16].

Обзор, опубликованный библиотекой Кокран, включил в себя 15 исследований с участием 1838 пациентов, получавших местные или пероральные сосудосуживающие средства. Анализ показал, что местные формы деконгестантов имеют минимальную частоту нежелательных явлений (НЯ). В 7 из 15 исследований сообщалось о НЯ, из которых 6 вызваны системными противоотечными препаратами, и в 1 – местными. Метаанализ показал, что не выявлено разницы в количестве НЯ по сравнению с группой плацебо [17].

Еще одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включало в себя 61 пациента с симптомами «простуды» ("common cold"). Основная группа пациентов (29 человек) в качестве лечения получала ксилометазолин 0,1%, контрольная группа (32 человека) – плацебо в виде физиологического раствора. Оценивался противоотечный эффект от препарата и его продолжительность, также велся дневник самочувствия пациентов, учитывалась информация о НЯ. Результаты исследования продемонстрировали значительно лучшие показатели носового воздушного потока у пациентов, получавших ксилометазолин, по сравнению с группой плацебо. Также получена лучшая субъективная оценка от пациентов, получавших ксилометазолин, что наблюдалось по данным визуально-аналоговой шкалы. В группе пациентов, применявших ксилометазолин, НЯ зафиксированы у 8 человек, в группе контроля – у 11. Та-

ким образом, исследование демонстрирует эффективность данного препарата и хорошую переносимость [18].

Применение НД при острых заболеваниях среднего уха

Одним из частых осложнений ОР, которое обусловлено наличием отека в области носоглотки и устья слуховых труб, является острый евстахиит. При остром евстахиите слуховая труба перестает вентилировать барабанную полость, как следствие, снижается давление в барабанной полости. Субъективно ощущается заложенность в ушах, при отоскопии визуализируется втянутая барабанная перепонка (БП), на тимпанограмме регистрируется тип «С» со смещением пика в сторону отрицательного значения. При отсутствии лечения может развиваться экссудативный средний отит (СО) – заболевание, характеризующееся скоплением экссудата в барабанной полости и снижением слуха при сохранной целостности БП. При отоскопии визуализируется жидкость за БП, при тимпанометрии регистрируется тип «В» из-за неподвижности перепонки ввиду наличия жидкости в среднем ухе [19, 20].

Кроме того, возможно развитие такого осложнения ОР, как острый СО (ОСО). Наиболее частый путь попадания инфекции в среднее ухо – тубогенный, т.е. реализующийся посредством заброса отделяемого из полости носа в слуховую трубу и далее в среднее ухо. ОСО имеет 3 стадии: доперфоративную, перфоративную и стадию разрешения. При доперфоративной стадии преобладают жалобы на боль в ухе, симптомы интоксикации и повышение температуры тела. БП гиперемирована, выбухает. Перфоративная стадия характеризуется эвакуацией гнойного отделяемого из барабанной полости в наружный слуховой проход через перфорацию БП, которая возникает из-за ее расплавления гнойными ферментами. При этом наблюдается уменьшение симптомов интоксикации, нормализация температуры тела и прекращение боли в ухе. В стадии разрешения наблюдается либо полное выздоровление с самостоятельным закрытием перфорации БП, либо хронизация процесса с формированием стойкой перфорации.

Первое место в консервативном лечении ОСО занимает разгрузочная терапия для слуховой трубы, направленная прежде всего на снятие отека с глоточного устья слуховых труб и восстановление их вентиляционной и дренажной функции. Достичь этого возможно с применением НД в виде капель и спреев, а также при анемизации глоточного устья слуховой трубы. Помимо этого возможно применение интраназальных стероидов, ирригационно-элиминационной терапии [21–23].

С целью купирования болевого симптома при ОСО используются нестероидные противовоспалительные препараты, применяемые внутрь, а также ушные капли с лидокаином. При лечении гнойного форм ОСО применяется системная антибиотикотерапия, однако решение о назначении антибиотиков должно быть взвешенным и обоснованным в связи с большой распространенностью вирусной этиологии острого отита и ростом антибиотикорезистентности [23].

При острой дисфункции слуховой трубы, вызванной резким перепадом давления, может возникнуть аэроотит. Аэроотит чаще всего развивается на фоне ОР в момент

²Отривин Комплекс. Инструкция по применению. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/otrivin_complex__44371. Ссылка активна на 21.06.2021.

³Отривин 0,1% (с ментолом и эвкалиптом, разрешен с 12 лет). Инструкция по применению. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/otrivin__14742. Ссылка активна на 21.06.2021.

⁴Отривин 0,05%. Инструкция по применению. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/otrivin__1572. Ссылка активна на 21.06.2021.

⁵ИМП Отривин 0,1% Увлажняющая формула. Инструкция по применению. Режим доступа: <https://www.otravin.ru/products/otrivin.html>. Ссылка активна на 21.06.2021.

⁶Отривин Экспресс. Инструкция по применению. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/otrivin-oxy-1>. Ссылка активна на 21.06.2021.

авиаперелета, в особенности во время взлета и посадки самолета, когда наблюдается наиболее сильный перепад давления.

Кроме того, при резком перепаде давления может возникнуть баротравма уха с образованием перфорации БП. Такое состояние наиболее часто наблюдается у дайверов при погружении на глубину, при взлете и посадке самолета или ракеты, при распространении ударной волны при взрыве, кроме того, выделяют ятрогенные причины баротравм уха, такие как неправильная техника гипербарической оксигенации или пневмомассажа БП. Предрасполагающим фактором к развитию баротравмы уха также является отек и/или блок глоточного устья слуховой трубы. В момент баротравмы может ощущаться резкий удар в ухо, в голову, затем – шум в ушах и снижение слуха, возможно кровотечение из слухового прохода. При отомоскопии оценивают наличие перфорации БП, ее локализацию и размер, наличие кровотечений, гематотимпанума. Лечение баротравмы симптоматическое, также необходимо осуществлять профилактику инфекционно-гнойных заболеваний среднего уха ввиду наличия перфорации БП.

Превентивной мерой баротравм уха и аэроотитов является использование НД, устраняющих отек слизистой оболочки носоглотки и глоточного устья слуховых труб, и особенно воздержание от авиаперелетов на фоне острых заболеваний полости носа и околоносовых пазух [24, 25].

Применение НД при диагностических манипуляциях

НД незаменимы при проведении эндоскопического исследования полости носа. Перед осмотром полости носа и носоглотки в носовые ходы вводятся ватные тампоны или марлевые турунды, пропитанные раствором НД и лидокаином. При такой подготовке обеспечивается хорошая переносимость эндоскопического исследования пациентом и лучший обзор интраназальных структур, в том числе остеомастального комплекса и обонятельной щели [26].

НД используются при дифференциальной диагностике хронического ринита. Для этого используется проба с анемизацией полости носа, при которой в каждую половину полости носа устанавливаются ватные тампоны или марлевые турунды с раствором ксилометазолина 0,1%, а после их удаления оценивается степень сокращения слизистой оболочки нижних носовых раковин. Например, при гипертрофической форме ринита анемизация полости носа ксилометазолином не будет приводить к сокращению слизистой оболочки. Также проба с ксилометазолином может быть полезна при проведении акустической ринометрии, когда сравниваются значения поперечного сечения полости носа до и после сокращения слизистой оболочки [26].

Нельзя не упомянуть о роли НД в дифференциальной диагностике различных форм дизосмии – нарушения обоняния. Выделяют кондуктивный тип нарушения обоняния, при котором наблюдается повышение порога остроты обоняния, и перцептивный тип нарушения обоняния, при котором нарушается способность дифференцировать и идентифицировать запахи. При кондуктивном типе дизосмии после анемизации полости носа раствором НД острота обоняния повышается по данным ольфактометрии, что позволяет сделать вывод о внутриносовых причинах нарушения обоняния, к примеру блоке обонятельной щели вследствие отека слизистой оболочки полости носа [27, 28].

Заключение

На сегодняшний день НД являются высокоэффективными средствами, способными быстро и безопасно купировать отек слизистой оболочки полости носа и носоглотки. Применение НД также необходимо перед проведением эндоскопического исследования полости носа, для более качественной оценки состояния остео-

мастального комплекса, дифференциальной диагностики различных форм ринита и дизосмии. НД незаменимы при профилактике осложнений ОР, таких как острый евстахиит, экссудативный СО и ОСО. Также данные препараты применяются для профилактики развития аэроотита и баротравмы уха. Препараты Отривин Экспресс с ароматом ментола, Отривин 0,1% Увлажняющая формула, Отривин 0,1% Ментол с ментолом и эвкалиптом, Отривин Комплекс и Отривин 0,1% Для детей подтвердили свою эффективность и безопасность в многочисленных клинических исследованиях и могут быть рекомендованы в качестве местных сосудосуживающих препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

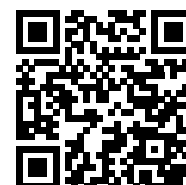
Литература/References

1. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Рябинин В.А., Николаева Ю.О. Топические деконгестанты длительного действия. *Медицинский совет*. 2020;16:134-8. DOI:10.21518/2079-701X-2020-16-134-138 [Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Ryabinin VA, Nikolaeva YuO. Long-acting topical decongestants. *Medical Council*. 2020;16:134-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-16-134-138
2. Морозова С.В., Топоркова Л.А. Применение назальных деконгестантов для коррекции дыхательной и обонятельной функции носа. *Медицинский совет*. 2019;8:60-5 [Morozova SV, Toporkova LA. The use of nasal decongestants to correction the respiratory and olfactory function of the nose. *Medical Council*. 2019;8:60-5 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-8-60-65
3. Corboz MR, Rivelli MA, Mingo GG, et al. Mechanism of decongestant activity of α_2 -adrenoceptor agonists. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(3):449-54. DOI:10.1016/j.pupt.2007.06.007
4. Lacroix JS. Adrenergic and non-adrenergic mechanisms in sympathetic vascular control of the nasal mucosa. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1989;581:1-63. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Adrenergic-and-non-adrenergic-mechanisms-in-control-Lacroix/7f20d9c17dec908dea2f45d34c68b13a8649b01>. Accessed: 21.06.2021.
5. Кривопапов А.А., Шамкина П.А. Топические деконгестанты в практике врача-оториноларинголога. *Медицинский совет*. 2020;21:84-9 [Krivopalov AA, Shamkina PA. Topical decongestants in otorhinolaryngologist practice. *Medical Council*. 2020;21:84-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-21-84-89
6. Грищенко Е.Б. Назальные деконгестанты в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2012;2:28-31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/nazalnye-dekongestanty-v-otorinolaringologii>. Ссылка активна на 21.06.2021 [Grischenko EB. Nasal decongestants in otorhinolaryngology. *Medical Council*. 2012;2:28-31. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nazalnye-dekongestanty-v-otorinolaringologii>. Accessed: 21.06.2021 (in Russian)].
7. Варвянская А.В., Лопатин А.С. Топические назальные деконгестанты: сравнительная характеристика и обзор побочных эффектов. *Российская ринология*. 2015;23(4):50-6 [Varvyanskaya AV, Lopatin AS. Topical nasal decongestants: Comparative characteristics and a review of side effects. *Russian Rhinology*. 2015;23(4):50-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/rostrino201523450-56
8. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;29:1-464. DOI:10.4193/Rhin20.600
9. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. EPOS. Supplement 26. Olfactory dysfunctions. *Rhinology*. 2016;56(1):1-30. DOI:10.4193/Rhin16.248
10. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med*. 1996;28:183-8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8900550>. Accessed: 21.06.2021.
11. Острый синусит. Клинические рекомендации. М.: Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2016. Режим доступа: <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf>. Ссылка активна на 21.06.2021 [Acute sinusitis. Clinical guidelines. Moscow: National Medical Association of otolaryngologists, 2016. Available at: <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf>. Accessed: 21.06.2021 (in Russian)].
12. Крюков А.И., Носуля Е.В., Ким И.А. Промывание носа: возможности и недостатки. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(6):76-80 [Kryukov AI, Nosulya EV, Kim IA. Nasal irrigation: opportunities and disadvantages. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;83(6):76-80 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20188306176
13. Adam P, Stiffman M, Blake RL Jr. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med*. 1998;7(1):39-43. DOI:10.1001/archfam.7.1.39
14. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD000247. DOI:10.1002/14651858.CD000247.pub3
15. Reinecke S, Tschalkin M. Investigation of the effect of oxymetazoline on the duration of rhinitis. Results of a placebo-controlled double-blind study in patients with acute rhinitis. *MMW Fortschr Med*. 2005;147(Suppl. 3):113-8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16261947/>. Accessed: 21.06.2021 (in German).

16. Druce HM, Ramsey DL, Karnati S, Carr AN. Topical nasal decongestant oxymetazoline (0.05%) provides relief of nasal symptoms for 12 hours. *Rhinology*. 2018;56(4):343-50. DOI:10.4193/Rhin17.150. PMID: 29785414
17. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, et al. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD009612. DOI:10.1002/14651858.CD009612.pub2
18. Eccles R, Eriksson M, Garreffi S, Chen SC. The Nasal Decongestant Effect of Xylometazoline in the Common Cold. *Am J Rhinol*. 2008;22(5):491-6. DOI:10.2500/ajr.2008.22.3202
19. Морозова С.В., Топоркова Л.А. Применение назальных деконгестантов для коррекции дыхательной и обонятельной функции носа. *Медицинский совет*. 2019;8:60-5 [Morozova SV, Toporkova LA. The use of nasal decongestants to correction the respiratory and olfactory function of the nose. *Medical Council*. 2019;8:60-5 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-8-60-65
20. Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Пакина В.Р., и др. Алгоритм лечения детей с экссудативным средним отитом. *Медицинский совет*. 2013;7:52-3 [Kryukov AI, Ivoilov AY, Pakina VR, et al. Algorithm for the treatment of children with otitis media with effusion. *Medical Council*. 2013;7:52-3 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2013-7-52-53
21. Свистушкин В.М., Морозова С.В., Волкова К.Б. Рациональное решение проблемы местного симптоматического лечения при остром среднем отите. *Медицинский совет*. 2018;8:42-5 [Svistushkin VM, Morozova SV, Volkova KB. Rational solution of the problem of local symptomatic treatment in acute otitis media. *Medical Council*. 2018;8:42-5 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-8-42-45
22. Косяков С.Я., Лопатин А.С. Современные принципы лечения острого среднего, затянувшегося и рецидивирующего острого среднего отита. *РМЖ*. 2002;10(20):1-11 [Kosyakov SYa, Lopatin AS. Modern principles of treatment of acute middle, protracted and recurrent acute otitis media. *RMJ*. 2002;10(20):1-11 (in Russian)].
23. Отит средний острый. Клинические рекомендации. М.: Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2016. Режим доступа: <http://www.nmaoru.org/files/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf>. Ссылка активна на 21.06.2021 [Acute otitis media. Clinical guidelines. Moscow: National medical Association of otolaryngologists, 2016. Available at: <http://www.nmaoru.org/files/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf>. Accessed: 21.06.2021 (in Russian)].
24. Морозова С.В. Профилактика осложнений острого инфекционного ринита у детей. *РМЖ*. 2014;3:198-202. Режим доступа: <https://rusmedreview.com/upload/iblock/22b/22b599ade33f28b113274c05700ce4be.pdf>. Ссылка активна на 21.06.2021 [Morozova SV. Prevention of complications of acute infectious rhinitis in children. *RMJ*. 2014;3:198-202. Available at: <https://rusmedreview.com/upload/iblock/22b/22b599ade33f28b113274c05700ce4be.pdf>. Accessed: 21.06.2021 (in Russian)].
25. Джафек Б.У., Старк Э.К. Секреты оториноларингологии. М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2001; с. 97-105 [Jafek BW, Stark AK. Secrets of otorhinolaryngology. Moscow: BINOM; Saint Petersburg: Nevsky Dialect, 2001; p. 97-105 (in Russian)].
26. Лопатин А.С. Ринит. Патогенетические механизмы и принципы фармакотерапии. М.: Литера, 2013; с. 26, 30, 214-6 [Lopatin AS. Rhinitis. Pathogenetic mechanisms and principles of pharmacotherapy. Moscow: Litera, 2013; p. 26, 30, 214-6 (in Russian)].
27. Овчинников Ю.М., Морозова С.В., Минор А.В. Нарушения обоняния (вопросы теории, диагностики, лечения). М.: Изд-во ММА им. И.М. Сеченова, 1999; с. 46-54 [Ovchinnikov YuM, Morozova SV, Minor AV. Olfactory disorders (questions of theory, diagnosis, treatment). Moscow: Sechenov MMA, 1999; p. 46-54 (in Russian)].
28. Овчинников Ю.М., Морозова С.В. Введение в отоневрологию. Учебное пособие. М.: Академия, 2006; с. 169-73 [Ovchinnikov YuM, Morozova SV. Introduction to otoneurology. Training manual. Moscow: Academy, 2006; p. 169-73 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Влияние курения на течение послеоперационного периода у больных после удаления доброкачественных новообразований гортани

Е.Б. Ракунова✉, С.В. Старостина, В.М. Свистушкин

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

Аннотация

Обоснование. Доброкачественные и опухолеподобные заболевания гортани встречаются в 55–70% случаев среди продуктивных процессов верхних дыхательных путей, при отсутствии своевременного лечения 3–8% из них могут озлокачествляться. Ведущим клиническим симптомом доброкачественных новообразований гортани является охриплость, приводящая к снижению качества жизни пациентов, расстройству психоэмоциональной сферы, снижению или потере трудоспособности.

Цель. Повышение эффективности лечения больных с доброкачественными новообразованиями гортани.

Материалы и методы. В исследование включены 90 пациентов от 19 до 72 лет (средний возраст $47,2 \pm 13,05$ года) с доброкачественными новообразованиями гортани. Общий срок наблюдения за больными составлял 6 мес. Всех пациентов распределили на 3 группы с выделением подгрупп курящих и некурящих лиц: оперированные традиционным «холодным» инструментарием ($n=30$), радиоволновым ($n=30$) и лазерным ($n=30$) методами. Для оценки динамики заживления зоны операции всем больным проводили фиброларингоскопию с фото- и видеодокументацией накануне операции, на 3, 5, 7 и 14-е сутки после операции, затем через 1 и 6 мес.

Результаты. Сравнительная оценка реактивных явлений в динамике у курящих и некурящих пациентов с доброкачественными и опухолеподобными заболеваниями гортани во всех 3 группах показала, что курение способствует значимому увеличению выраженности воспалительной реакции тканей после операции ($p<0,0001$). Полученные результаты свидетельствуют об относительно ранней регрессии реактивных явлений у больных 3-й группы, оперированных при помощи полупроводникового лазера, в сравнении с пациентами, у которых для удаления новообразований применялась радиоволновая хирургическая методика или традиционный «холодный» инструментарий. У больных в 3-й группе, оперированных с применением лазерной методики, заметное снижение реактивных явлений в зоне операции наблюдалось после операции уже на 7-е сутки, значительное уменьшение их выраженности – на 14-е ($p<0,0001$).

Заключение. Следует рекомендовать пациентам отказ от курения еще в предоперационном периоде в связи с замедлением процесса репарации тканей в зоне операции и увеличением сроков нетрудоспособности. Применение излучения полупроводникового лазера с длиной волны 1,94 мкм при удалении доброкачественных новообразований гортани является оптимальным наряду с традиционным «холодным» инструментарием.

Ключевые слова: доброкачественные новообразования гортани, фиброларингоскопия, микроларингоскопия, полупроводниковый лазер, фонохирургия

Для цитирования: Ракунова Е.Б., Старостина С.В., Свистушкин В.М. Влияние курения на течение послеоперационного периода у больных после удаления доброкачественных новообразований гортани. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 406–409. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201026

ORIGINAL ARTICLE

Smoking effect in patients following benign laryngeal lesions excision

Ekaterina B. Rakunova✉, Svetlana V. Starostina, Valery M. Svistushkin

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

Abstract

Background. Patients with benign laryngeal lesions usually complain on hoarseness, increased vocal effort, fatigue, stain, and if the lesion is large enough, a feeling of dyspnea with phonation. These symptoms considerably deteriorate the quality of life of the patients especially voice professionals.

Aim. To optimize the treatment of patients with benign laryngeal lesions.

Materials and methods. In the ENT Department of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) a total of 90 patients presented with BLL were studied. All patients underwent microlaryngoscopy under general anesthesia and were divided into 3 groups depending on the surgical method that has been used: "cold-steel" instruments ($n=30$), radiofrequency ablation ($n=30$) and semiconductor laser ($n=30$) with wavelength of 1.94 mkm. Patients of each group were divided into smokers and non-smoking persons. We assessed preoperative and postoperative fibrolaryngoscopy during 6 month follow up period.

Results. Earlier involution of postoperative reactive inflammation of vocal cord tissue (in 7 days after surgery) was observed in group 3, comparing with 14 days and longer period in group 1 and group 2 ($p<0.0001$). Reactive tissue inflammation was significantly higher in all smokers comparing to non-smoking patients ($p<0.0001$).

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ракунова Екатерина Борисовна** – канд. мед. наук, ассистент каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: rakunovae1@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8873-3545

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

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1257-9879

✉ **Ekaterina B. Rakunova** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: rakunovae1@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8873-3545

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

Valery M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1257-9879

Conclusion. The data we have obtained provide the basis for choosing semiconductor laser as a better surgical instrument while performing phonosurgical procedures. The proposed surgical technique makes it possible to reduce the recovery period in patients with benign laryngeal lesions. At the same time, it is important to recommend to quit smoking for the patients undergoing phonosurgery.

Keywords: benign laryngeal lesions, fibrolaryngoscopy, microlaryngoscopy, semiconductor laser, phonosurgery

For citation: Rakunova EB, Starostina SV, Svistushkin VM. Smoking effect in patients following benign laryngeal lesions excision. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 406–409. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201026

Введение

Реабилитация пациентов с заболеваниями гортани является актуальной проблемой современной оториноларингологии ввиду того, что патология этого органа приводит к нарушению жизненно важных функций – дыхания, голосообразования. К доброкачественным заболеваниям гортани относят объемные образования без признаков озлокачествления и метастазирования. Кисты, полипы, узелки голосовых складок и неспецифические гранулемы принято рассекать в качестве реактивных воспалительных изменений слизистой оболочки и классифицировать как опухолеподобные заболевания [1]. Доброкачественные и опухолеподобные заболевания гортани (ДОЗГ) отмечались в 55–70% случаев среди продуктивных процессов верхних дыхательных путей [2–4], и при отсутствии своевременного лечения 3–8% из них могут озлокачествляться [5, 6]. Стойкая охриплость, являясь основным клиническим симптомом доброкачественных новообразований гортани, влечет за собой снижение качества жизни пациентов, расстройства психоэмоциональной сферы, уменьшение или потерю трудоспособности, в особенности у профессионалов голоса. Тактика ведения больных с данной группой нозологий продолжает совершенствоваться с развитием современных технологий, подразумевает комплексный подход с применением консервативных и хирургических методик, а также фонопедической коррекции [7]. В случае неэффективности консервативного лечения, а также при больших размерах новообразования, стенозирующего просвет гортани, и необходимости морфологической верификации диагноза показано хирургическое лечение – прямая микроларингоскопия [4, 8, 9]. Для удаления доброкачественных заболеваний гортани наряду с традиционным «холодным» микроинструментарием применяют радиоволновые электроды, холодноплазменную абляцию [10] и лазерное излучение [3, 11]. Важно отметить, что процент курильщиков среди пациентов с заболеваниями гортани остается высоким, при этом в литературе отсутствуют данные исследований о влиянии курения на течение заболевания и процесс реабилитации больных.

Цель исследования – повышение эффективности лечения пациентов с доброкачественными новообразованиями гортани. В задачи входило определение характера влияния курения на регрессию реактивных явлений в зоне операции и обоснование выбора оптимальной методики хирургического лечения пациентов с доброкачественными новообразованиями гортани.

Материалы и методы

В данной работе приведены результаты клинического исследования, в которое включили 90 пациентов с доброкачественными новообразованиями гортани, госпитализированных для проведения хирургического лечения в Клинику болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в период с 2014 по 2019 г. Осуществлена оценка влияния табакокурения на течение репаративных процессов и определены хро-

ни регрессии реактивных явлений в зоне операции у больных с доброкачественными новообразованиями гортани после применения традиционного инструментального, радиоволнового и лазерного методов хирургического лечения.

Протокол исследования №04–18 от 11.04.2018 одобрен ЛЭК ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Возрастной диапазон пациентов составил от 19 до 72 лет (средний возраст $47,2 \pm 13,05$ года). Женщин 38 (42,2%) человек, мужчин – 52 (57,8%). Всех больных, вошедших в исследование, распределили на 3 группы в зависимости от использованного метода хирургического лечения: в 1-й группе (n=30) удаление новообразования гортани проводили при помощи традиционного «холодного» микроинструментария, во 2-й (n=30) – радиоволнового электрода, в 3-й (n=30) использовали излучение полупроводникового лазера с длиной волны 1,94 мкм.

При сборе анамнеза учитывались давность заболевания, ранее проводимое лечение, а также его эффективность со слов больного для определения показаний к хирургическому лечению. Пациентов каждой группы разделили на подгруппы по статусу курения (табл. 1).

Курильщиками были в 1-й группе 13 (43,3%) больных из 30; 2-й – 8 (26,7%); 3-й – 13 (43,3%).

Всем пациентам проводилось стандартное предоперационное обследование на догоспитальном этапе. В рамках настоящего исследования к больным применяли фиброларингоскопию при помощи фиброоптического ларингоскопа Pentax FNL-10RP3 (Япония) с фото- и видеодокументацией накануне операции, на 3, 5, 7 и 14-е сутки после операции, затем через 1 и 6 мес.

Оценка выраженности реактивных явлений в зоне операции проводилась в динамике по пяти критериям: гиперемия слизистой оболочки, отечность и инфильтрация тканей, фибриновые налеты, выраженность сосудистой инъеции/наличие гематомы в зоне операции в баллах (0–3): 0 баллов – симптом отсутствовал, 1 балл – симптом незначительно выражен, 2 балла – умеренно выражен и 3 балла – симптом значительно выражен. Затем подсчитывали суммарный балл выраженности реактивных явлений для каждого визита. Максимальная сумма составляла 15 баллов (табл. 2).

Полученные данные фиксировались в индивидуальной карте пациента, а также заносились в базу данных для последующей статистической обработки.

Результаты

Для статистического анализа динамики реактивных явлений в зоне операции с учетом различных факторов проведен дисперсионный анализ повторных измерений с включением группы (типа) хирургического инструмента, статуса курения (курящий/некурящий), а также времени и эффекта взаимодействия времени и группы хирургического вмешательства для оценки динамики регрессии реактивных явлений и различия в динамике между 3 группами (табл. 3).

Таблица 1. Распределение исследуемых пациентов с новообразованиями гортани в 3 группах по статусу курения

Методы лечения, группы пациентов	Традиционный, 1-я (n=30), абс. (%)	Радиоволновой, 2-я (n=30), абс. (%)	Лазерный, 3-я (n=30), абс. (%)
Курение			
Нет	17 (56,7)	22 (73,3)	17 (56,7)
Да	13 (43,3)	8 (26,7)	13 (43,3)

Таблица 2. Оценка динамики реактивных явлений в зоне операции (эндоскопическая картина)

Признаки	До операции	На 3-й п/о сутки	На 5-е п/о сутки	На 7-е п/о сутки	На 14-е п/о сутки	Через 1 мес	Через 6 мес
Гиперемия слизистой оболочки							
Отечность тканей							
Инфильтрация тканей							
Фибриновые налеты							
Выраженность сосудистой инъекции/гематома в зоне операции							
Сумма баллов							

Примечание: п/о – послеоперационные.

Таблица 3. Влияние типа хирургического инструмента и курения на уровень реактивных явлений в зоне операции

Фактор	Значение F	p-value
Группа лечения	21,759	<0,0001
Курение	26,388	<0,0001
Время	322,99	<0,0001
Время* группа лечения	22,89	<0,0001

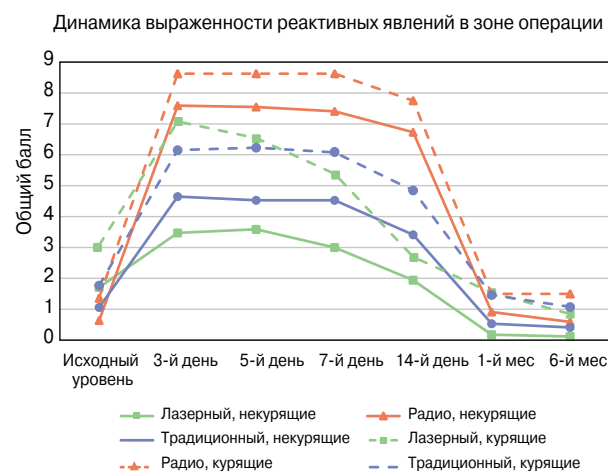
Дисперсионный анализ показал, что тип выбранного хирургического инструмента и статус курения статистически значимо влияли на уровень реактивных явлений в зоне операции ($p < 0,0001$).

Авторами проведено сравнение выраженности реактивных явлений в зоне операции у пациентов с ДЗОГ в 3 группах в динамике на 3, 5, 7, 14-е послеоперационные сутки, а также через 1 и 6 мес.

Изменения эндоскопической картины в виде гиперемии слизистой оболочки, усиления сосудистого рисунка и/или отека и инфильтрации тканей голосовых складок при наличии новообразования до операции отмечались у 60 (66,7%) пациентов. Тогда как у 30 (33,3%) больных с ДЗОГ во время фиброларингоскопии до операции не определялись воспалительные изменения слизистой оболочки голосовых складок (рис. 1).

Анализ реактивных явлений в группах с разделением пациентов по статусу курения показал, что курение значимо влияет на выраженность воспалительных явлений как до, так и после операции. Так, во всех 3 группах у курящих пациентов уровень реактивных явлений в зоне операции находился выше во все временные точки исследования. На 3-и сутки после операции общий балл выраженности реактивных явлений в 1-й группе составлял $4,65 \pm 2,06$ для некурящих пациентов и $6,15 \pm 4,00$ у курильщиков. У больных 3-й группы показатели составляли $3,47 \pm 0,94$ и $7,08 \pm 3,09$ для

Рис. 1. Сравнение динамики реактивных явлений после операции у курящих и некурящих пациентов с доброкачественными новообразованиями гортани, оперированных 3 различными методами.



некурящих и курящих лиц соответственно. Хотя у курящих пациентов из 2-й группы на 3-и сутки после операции уровень реактивных явлений находился выше, чем у некурящих, разница между ними была не такой значительной, как в 1 и 3-й группах, общий балл составил $7,59 \pm 1,89$ и $8,62 \pm 1,19$ для некурящих и курящих соответственно. Сравнительная динамика реактивных явлений в различных группах с разделением по профессии представлена в табл. 4 и на рис. 1.

Аналогичное соотношение выраженности реактивных явлений между подгруппами курящих и некурящих пациентов наблюдалось на 5, 7 и 14-е сутки после операции в группах

Таблица 4. Сравнение динамики реактивных явлений после операции у курящих и некурящих пациентов с доброкачественными новообразованиями гортани в 3 группах

Подгруппа	Некурящие			Курящие		
Метод	Традиционный (n=17)	Радиоволновой (n=22)	Лазерный (n=17)	Традиционный (n=13)	Радиоволновой (n=8)	Лазерный (n=13)
До операции						
M±m (min-max)	1,06±1,43 (0-6)	0,64±0,79 (0-2)	1,71±2,20 (0-6)	1,77±1,69 (0-6)	1,38±0,74 (0-2)	3,08±1,89 (0-6)
3-й день						
M±m (min-max)	4,65±2,06 (3-10)	7,59±1,89 (3-10)	3,47±0,94 (3-6)	6,15±4,00 (3-15)	8,62±1,19 (7-10)	7,08±3,09 (3-12)
5-й день						
M±m (min-max)	4,53±2,29 (3-11)	7,55±1,95 (3-10)	3,59±0,80 (3-5)	6,23±4,30 (3-16)	8,62±1,19 (7-10)	6,54±3,02 (3-10)
7-й день						
M±m (min-max)	4,53±2,29 (3-11)	7,41±1,82 (3-10)	3,00±0,87 (2-5)	6,08±4,46 (1-16)	8,62±1,19 (7-10)	5,38±3,04 (2-10)
14-й день						
M±m (min-max)	3,41±1,94 (1-9)	6,73±1,49 (3-10)	1,94±1,25 (0-4)	4,85±2,54 (1-8)	7,75±0,89 (6-9)	2,69±2,10 (0-6)
1-й мес						
M±m (min-max)	0,53±0,51 (0-1)	0,91±1,11 (0-3)	0,18±0,53 (0-2)	1,46±1,33 (0-5)	1,50±0,93 (0-2)	1,54±1,33 (0-3)
6-й мес						
M±m (min-max)	0,41±0,51 (0-1)	0,59±0,85 (0-2)	0,12±0,33 (0-1)	1,08±0,64 (0-2)	1,50±0,93 (0-2)	0,85±0,80 (0-3)

пациентов, оперированных традиционным «холодным» и радиоволновым методами. В группе пациентов, прошедших хирургическое вмешательство с применением лазерной методики, на 14-е сутки отмечено более значимое стихание реактивных явлений у курильщиков, чем в остальных 2 группах: общий балл составил $2,69 \pm 2,10$ против $1,94 \pm 1,25$ для некурящих пациентов. В 1-й группе через 2 нед после операции общий балл был $4,85 \pm 2,54$ против $4,85 \pm 2,54$ для некурящих и курящих пациентов соответственно, а во 2-й данный показатель составил $6,73 \pm 1,49$ и $7,75 \pm 0,89$ для тех же групп больных. Стихание реактивных явлений в зоне операции происходило у пациентов обеих подгрупп во всех 3 группах до 1-го месяца после операции. Кроме того, выявили статистически достоверную разницу в динамике инволюции реактивных явлений у пациентов, оперированных традиционным, радиоволновым и лазерным методами (фактор время* группа лечения в модели дисперсионного анализа; $p < 0,0001$).

График на рис. 1 демонстрирует сравнение сроков развития и регрессии реактивных явлений в зоне операции у больных с доброкачественными новообразованиями гортани всех 3 групп на 3, 5, 7, 14-е послеоперационные сутки, а также через 1 и 6 мес. На оси X отмечены сроки наблюдения, на оси Y – суммарный балл выраженности реактивных явлений, определяемых по данным фиброларингоскопии.

Уже на 14-е сутки после операции у пациентов в 3-й группе, оперированных с применением лазерной методики, отмечалось значительное снижение реактивных явлений в зоне операции (общий балл $2,27 \pm 1,68$), в то время как в 1-й группе общий балл реактивных явлений снизился незначительно в сравнении с уровнем, наблюдавшимся в первые дни после операции – $4,03 \pm 2,30$ (см. табл. 3, рис. 1). Реактивные явления у больных во 2-й группе, оперированных радиоволновым методом (общий балл $7,00 \pm 1,41$), оставались значительно выше, чем в 1 и 3-й группах, в первые 2 нед после операции. Разрешение реактивных явлений в зоне операции наблюдалось во всех группах к 1-му месяцу после операции: общий балл составил $0,91 \pm 1,05$ для пациентов в 1-й группе, $1,07 \pm 1,08$ – 2-й и $0,77 \pm 1,17$ – 3-й. Впоследствии значимых изменений слизистой оболочки голосовых складок не обнаружили.

Представленный график наглядно демонстрирует более высокий уровень реактивных явлений в зоне операции у курящих пациентов с доброкачественными новообразованиями гортани по сравнению с некурящими в этих 3 группах во все временные точки исследования.

Обсуждение

Сравнительная оценка реактивных явлений в динамике у курящих и некурящих пациентов с ДЗОГ во всех 3 группах показала, что курение значимо влияет на выраженность воспалительной реакции тканей после операции ($p < 0,0001$).

Важно отметить, что у курящих пациентов реактивные явления тканей в зоне операции были значительно выше во все временные точки исследования в сравнении с некурящими больными ($p < 0,0001$), исходя из чего авторы пришли к выводу, что реабилитационный период у курильщиков всегда протекает длительнее.

Полученные результаты свидетельствуют об относительно ранней регрессии реактивных явлений в виде гиперемии, отека и инфильтрации тканей, сосудистой инъекции в зоне операции у пациентов 3-й группы, оперированных при

помощи полупроводникового лазера, в сравнении с группами пациентов, где для удаления новообразований применялась радиоволновая хирургическая методика или традиционный «холодный» инструментарий. У пациентов в 3-й группе, оперированных с применением лазерной методики, заметное снижение реактивных явлений в зоне операции наблюдалось уже на 7-е сутки после операции и значительное уменьшение их выраженности на 14-е ($p < 0,0001$).

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод, что курение значительно увеличивает выраженность реактивных явлений в зоне операции и замедляет скорость их регрессии у пациентов с доброкачественными новообразованиями гортани ($p < 0,0001$). Таким образом, больным рекомендуется отказ от курения еще в предоперационном периоде в связи с замедлением процесса репарации тканей в зоне операции и увеличением сроков нетрудоспособности. Полученные данные также позволяют судить о сокращении сроков реабилитации, а следовательно, нетрудоспособности пациентов с доброкачественными заболеваниями гортани при использовании излучения полупроводникового лазера с длиной волны 1,94 мкм. Применение данного инструмента в хирургии гортани является оптимальным наряду с традиционным «холодным» инструментарием.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Holinger PH, Johnson KC. Benign tumors of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1951;60(2):496-509.
- Barnes L. Diseases of the larynx, hypopharynx, and oesophagus. In: *Textbook surgical pathology of head and neck*. Chapter 5, 2nd revised and expanded. New York (Basel), 2001; p. 151-54.
- Мустафаев Д.М. Микрохирургическое лечение доброкачественных новообразований гортани с применением НО: YAG и KTP лазеров. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008 [Mustafayev DM. Mikrokhirurgicheskoe lechenie dobrokachestvennykh novoobrazovaniy gortani s primeneniem NO: YAG i KTP lazerov. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2008 (in Russian)].
- Bohlender J. Diagnostic and therapeutic pitfalls in benign vocal fold diseases. *Laryngorhinotologie*. 2013;92(Suppl. 1):S239-57.
- Даихес Н.А., Егоров В.И., Романенко С.Г., Нажмудинов И.И. Доброкачественные и предраковые заболевания гортани. Клинические рекомендации. М., 2016 [Daikhes NA, Egorov VI, Romanenko SG, Nazhmudinov II. Benign and precancerous diseases of the larynx. Clinical guidelines. Moscow, 2016 (in Russian)].
- Davidts T, Muller S, Wise JC, et al. Laryngeal Papillomatosis Associated Dysplasia in the Adult Population: An Update on Prevalence and HPV Subtyping. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;123(6):402-8.
- Котьянина О.В. Комплексная реабилитация и качество жизни больных с доброкачественными образованиями гортани. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2009 [Kotianina OV. Kompleksnaya reabilitatsiya i kachestvo zhizni bolnykh s dobrokachestvennyimi obrazovaniyami gortani. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Novosibirsk, 2009 (in Russian)].
- Sataloff RT, Hawkshaw M, Divi V, Heman-Ackah YD. Voice surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2007;40(5):1151-83.
- Zeitel SM, Hillman RE, Desloge R, et al. Phonosurgery in singers and performing artists: treatment outcomes, management theories, and future directions. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2002;190:21-40.
- Ахмедов И.Н. Эндоларингеальная холодноплазменная микрохирургия доброкачественных новообразований гортани. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011 [Akhmedov IN. Endolaryngeal kholodnoplazmennaya mikrokhirurgiya dobrokachestvennykh novoobrazovaniy gortani. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2011 (in Russian)].
- Карпищенко С.А. Контактная лазерная фонохирургия. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2004 [Karpishchenko SA. Kontaktnaya lazernaia fonokhirurgiya. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Saint Petersburg, 2004 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Взаимосвязь состояния лимфоидно-глоточного кольца и синдрома ксеростомии

С.В. Морозова✉, Е.М. Павлюшина

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

Аннотация

Ксеростомия – состояние, которое развивается при уменьшении секреции слюны (гипосаливия) или прекращении секреции слюны (асаливия) и характеризуется сухостью в полости рта. Ксеростомия широко распространена в разных возрастных категориях, но наиболее характерна старшим возрастным группам. При ряде заболеваний, к примеру при болезни Шегрена, ксеростомия является ведущим симптомокомплексом и определяет выраженность клинической картины. Хронические воспалительные заболевания глотки, такие как хронический тонзиллит и хронический фарингит, могут сопровождаться выраженным снижением секреции слюны. Своевременное консервативное лечение воспалительных заболеваний глотки положительно сказывается на динамике течения ксеростомии. Для диагностики этого состояния пациентам рекомендуется проведение сиаометрии. Ксеростомия может наблюдаться в отдаленные сроки после двусторонней тонзиллэктомии, и это заставляет пациентов обращаться за медицинской помощью. Для устранения сухости в полости рта после оториноларингологических вмешательств, в частности после двусторонней тонзиллэктомии, в практической оториноларингологии широко используются заменители слюны. Данные о взаимосвязи состояния лимфоидно-глоточного кольца и синдрома ксеростомии представлены в современной литературе единичными публикациями, в связи с чем исследования взаимосвязи воспалительных заболеваний глотки и уровня секреции слюны, безусловно, представляют значительный научный и практический интерес. Лечение пациентов, страдающих как субъективной, так и объективной ксеростомией, требует междисциплинарного подхода с участием стоматолога, оториноларинголога и врачей других специальностей (геронтолог, эндокринолог, ревматолог, психотерапевт). Современные методы хирургического лечения пациентов с хроническим тонзиллитом и ксеростомией с использованием радиоволновых методов, высокоэнергетического лазерного излучения, коблатора следует рассматривать как альтернативу классической двусторонней тонзиллэктомии.

Ключевые слова: ксеростомия, воспалительные заболевания глотки и полости рта, хронический тонзиллит, сиаометрия, тонзиллэктомия

Для цитирования: Морозова С.В., Павлюшина Е.М. Взаимосвязь состояния лимфоидно-глоточного кольца и синдрома ксеростомии. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 410–420. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201028

REVIEW

Relationship between the state of the lymphoid-pharyngeal ring and xerostomia syndrome

Svetlana V. Morozova✉, Ekaterina M. Pawlushina

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

Abstract

Xerostomia is a condition that develops with a decrease in saliva secretion (hyposialia) or cessation of saliva secretion (asialia) and is characterized by dryness in the oral cavity. Xerostomia is widespread in different age groups, but is most common in older age groups. In a number of diseases, for example, in Sjogren's disease, xerostomia is the leading symptom complex and determines the severity of the clinical picture. Chronic inflammatory diseases of the pharynx, such as chronic tonsillitis and chronic pharyngitis, may be accompanied by a pronounced decrease in saliva secretion. Timely conservative treatment of inflammatory diseases of the pharynx has a positive effect on the dynamics of the course of xerostomia. To diagnose this condition, patients are advised to undergo sialometry. Xerostomia can be observed in the long term after bilateral tonsillectomy and, which forces patients to seek medical help. To eliminate dryness in the oral cavity after otorhinolaryngological interventions, in particular after bilateral tonsillectomy, saliva substitutes are widely used in practical otorhinolaryngology. Data on the relationship between the state of the lymphoid-pharyngeal ring and xerostomia syndrome are presented in the modern literature by single publications, and therefore, studies of the relationship between inflammatory diseases of the pharynx and the level of saliva secretion are certainly of significant scientific and practical interest. Treatment of patients suffering from both subjective and objective xerostomia requires an interdisciplinary approach with the participation of a dentist, otorhinolaryngologist and doctors of other specialties (gerontologist, endocrinologist, rheumatologist, psychotherapist). Modern methods of surgical treatment of patients with chronic tonsillitis and xerostomia using radio wave methods, high-energy laser radiation, coblator should be considered as an alternative to classical bilateral tonsillectomy.

Keywords: xerostomia, inflammatory diseases of the pharynx and oral cavity, chronic tonsillitis, sialometry, tonsillectomy

For citation: Morozova SV, Pawlushina EM. Relationship between the state of the lymphoid-pharyngeal ring and xerostomia syndrome. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 410–420. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201028

Одной из актуальных проблем в современной клинической практике является нарушение секреторной активности слюнных желез – ксеростомия.

В соответствии с рекомендациями Комиссии по стоматологическому здоровью, исследованиям и эпидемиологии

Международной федерации стоматологов (1991 г.) объем ротового секрета в большинстве случаев является точным показателем степени сухости полости рта [1–3].

Выявление количества ротового секрета у пациентов с жалобами на сухость во рту, выявление истинной и лож-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Морозова Светлана Вячеславовна** – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1458-6279

Павлюшина Екатерина Михайловна – врач-оториноларинголог Клиники болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: katya.pawlushina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3606-1919

✉ **Svetlana V. Morozova** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1458-6279

Ekaterina M. Pawlushina – doctor-otolaryngologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: katya.pawlushina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3606-1919

ной ксеростомии, обнаружение причин этого явления и назначение заместительных средств в составе комплексной терапии являются актуальными вопросами.

Ксеростомию принято подразделять на истинную и мнимую. Истинная ксеростомия возникает в связи с нарушением секреторной функции слюнных желез и симптоматически делится на 2 типа: 1-й тип – сочетание ксеростомии без повреждения слизистой оболочки полости рта (СОПР), 2-й тип – когда сухость во рту сочетается с повреждением слизистой оболочки (СО). Мнимой, или ложной, ксеростомией принято называть состояние, при котором субъективное ощущение сухости в полости рта связано с вегетативным неврозом [4–7].

В отечественной литературе под высказыванием «сухой рот» и «сухость полости рта» обычно понимается целый ряд медицинских определений: ксеростомический синдром, ксеростомия, гипосаливация. Гипопродукция слюнных желез – это объективный лабораторный показатель, который характеризует снижение секреции слюны под действием определенных факторов. Ксеростомический синдром – это изменение количественных и качественных показателей слюны, а ксеростомия – субъективное ощущение в полости рта на фоне гипосаливации [8–11].

Данные о распространенности сухости полости рта можно встретить в работах как отечественных, так и зарубежных исследователей, однако позиции авторов публикаций достаточно противоречивы. Так, по данным одних авторов, ксеростомия затрагивает почти 50–60% населения старше 60 лет и является частым симптомом у пациентов, страдающих разными заболеваниями [4, 12]. А.Б. Денисов (2006 г.) называет ксеростомию совокупным симптомом ощущения сухости в полости рта, связанным с изменением или прекращением секреции слюнных желез [13]. Указывается, что ксеростомия – это не болезнь, а лишь симптом соматической патологии, который объективно характеризуется выраженной гипосаливацией, ощущением сухости в полости рта, появлением вязкой густой слюны [1, 14, 15]. В зарубежных источниках указано, что у 30% пациентов 65 лет и старше определяется ксеростомия, или гипофункция слюнных желез [16, 17]. В отдельных источниках указывается на то, что жалобы на сухость полости рта могут предъявлять от 10 до 25% пациентов молодого возраста, а у пожилых пациентов частота выявления ксеростомии отмечается уже в 43–52% случаев [18–20].

По составу слюна является комплексом жидкостей, продуцируемых множеством специализированных желез, открывающихся в полость рта [13].

Чистая слюна вырабатывается непосредственно из выводных протоков слюнных желез, а смешанная слюна является ротовой жидкостью [21–27].

Каждый день в полость рта человека выделяется от 500 до 1500 мл слюны. Общее количество слюны за день зависит от многих факторов: возраст, пол, физический и эмоциональный статус, а также сезон года. Секреция слюны даже в течение суток неравномерна: в течение 14 ч вне приема пищи вырабатывается примерно 300–500 мл нестимулированной слюны (скорость слюноотделения – 0,25–0,50 мл/мин), в течение 2 ч, например во время еды, выделяется 200 мл стимулированной слюны (скорость слюноотделения возрастает до 1,5–2,0 мл/мин), а в оставшееся время – 8 ч ночного сна – слюноотделение практически прекращается (меньше 0,05 мл/мин) [13, 23, 25, 28–30].

Слюна выполняет главную роль в поддержании структурно-функционального баланса в полости рта [31–35]. Секреторная функция слюнных желез играет важную роль в физиологии и иммунологии органов и тканей полости рта, так как ротовая жидкость принимает активное участие в местных иммунных реакциях, трофических процессах, защите от бактериальной инфекции, пищеварении, эн-

докринной регуляции, поддержании физико-химического гомеостаза полости рта, а также реминерализации твердых тканей зубов [36–40].

Слюна осуществляет важные функции по защите и поддержанию целостности СОПР, в частности:

- принимает участие в механической обработке и переваривании пищи за счет муцинов, 50 ферментов (в том числе гидролазы, липазы, оксидоредуктазы, трансферазы, амилазы);
- благодаря буферным свойствам за счет бикарбонатов и фосфат-ионов она нейтрализует отрицательное действие сильных кислот и щелочей в пределах емкости буфера;
- выполняет трофическую функцию за счет кальция и фосфатов, обеспечивает поступление ионов, необходимых для реминерализации зубов;
- обладает противомикробными, противогрибковыми и противовирусными свойствами за счет гликопротеинов, лизоцима, лактопероксидазы, лактоферрина [5, 24, 25, 27, 41].

Защитная роль слюны заключается в увлажнении тканей полости рта, смыывании остатков пищи, слущенного эпителия, а также в биологическом очищении полости рта. Также защитная роль слюны состоит в формировании барьера из антител, муцинов и неиммуноглобулиновых антимикробных факторов (А.Б. Денисов, 2006) [13, 24, 42].

Трофическую функцию слюна выполняет за счет поддержания постоянного увлажнения СО, высокого уровня физиологической регенерации, надлежащего уровня метаболических процессов. В случае нарушения слюноотделения возникают такие симптомы, как функциональные нарушения и дискомфорт (затруднение жевания, глотания, нарушение вкусовой чувствительности), поражения мягких тканей полости рта и твердых тканей зубов (трещины в эмали зубов, множественный кариес).

Уменьшение секреции слюны и развитие ксеростомии может приводить к появлению ряда клинических проявлений:

- Явления воспаления и изъязвления СОПР.
- Присоединение вторичной инфекции, в том числе грибковой и вирусной.
- Затрудняется артикуляция.
- Невозможно проглатывать пищу, не запивая ее жидкостью.
- Губы у таких пациентов сухие, в трещинах, покрыты корочками. СОПР с явлениями ороговения, язык складчатый, сосочки атрофируются, отмечаются заеды в углах рта, свободная слюна в полости рта не определяется.
- Отмечается гиперемия СО с явлениями мукозита, отсутствие «слюнной лужицы» в переднем отделе подъязычной области. Слюна вязкая, шпатель прилипает к СО.
- Довольно частым последствием сухости СОПР являются микротравмы. СО рта истончается, становится шероховатой, и любое микроповреждение может спровоцировать воспаление [1, 42–45].

Постоянная сухость в полости рта затрагивает основные аспекты жизни пациента, может привести ко многим проблемам, которые отражаются на его качестве жизни: затруднению приема пищи и глотания; изменению или нарушению вкуса; избыточному образованию зубного налета; повышенному риску развития кариеса зубов, воспалительных заболеваний пародонта и СОПР; неприятному запаху изо рта (галитозу) [46–48].

Сухость полости рта начинает ощущаться при снижении скорости слюноотделения до примерно 1/2 от нормального значения. По данным исследований, в норме количество нестимулированной слюны в среднем составляет 0,3–0,5 мл/мин, а стимулированной – 4,0–5,0 мл/мин [2, 13, 14, 49–52]. В то же время в других, более развернутых исследованиях указано, что истинное «нормативное»

количество нестимулированной слюны составляет от 0,12 до 0,16 мл/мин, а снижение показателя до 0,1 мл/мин и менее рассматривается как гипосаливация [42, 52]. Есть результаты, показывающие, что снижение скорости слюноотделения до 50% является первым признаком развития ксеростомии [4, 11, 36]. Ксеростомия часто является результатом приема препаратов ксерогенного действия, терапевтических курсов облучения и некоторых системных состояний.

К главным причинам ксеростомии относятся:

- 1) заболевания желудочно-кишечного тракта;
- 2) прием лекарственных препаратов;
- 3) лучевая терапия: внешний источник (местное облучение), общее облучение всего тела;
- 4) системные заболевания, болезни соединительной ткани; аутоиммунные состояния, к которым относятся системная склеродермия, красная волчанка, синдром Шегрена – СШ или болезнь Шегрена – БШ; вторичные иммунодефициты (ВИЧ);
- 5) патология эндокринной системы (патология поджелудочной, щитовидной железы, сахарный диабет);
- 6) неврологические нарушения (болезнь Паркинсона);
- 7) острые инфекционные заболевания (дизентерия, вирусный гепатит);
- 8) психогенные нарушения (депрессия, стрессовые ситуации);
- 9) старение: вспомогательный фактор, вероятно, не вызывает ксеростомию;
- 10) пониженное жевание: исследования показали, что у лиц, употребляющих в основном жидкую и мягкую пищу, а также у пациентов после наложения проволочных шин на обе челюсти после хирургической операции происходят атрофия слюнных желез и снижение скорости слюноотделения;
- 11) климактерический период у женщин;
- 12) ксеростомия вследствие кандидоза или гальванического синдрома;
- 13) нарушение носового дыхания в результате искривления носовой перегородки, возникновения полипов способствует развитию ротового дыхания. При набухании СО носа также могут возникать явления чрезмерной сухости СО. Люди, которые дышат ртом из-за аллергических заболеваний или аденоидов, ощущают сухость во рту. Сухость полости рта в данном случае обусловлена усиленным испарением жидкости из полости рта (ложная гипосаливация).

Условно ксеростомию можно разделить на объективную и субъективную. При объективной ксеростомии чувство сухости в полости рта у больного подтверждается объективным уменьшением количества секретируемой слюны при сиалометрии, когда уровень секреции менее 0,2 мл/мин [2, 3]. К таким заболеваниям относят БШ. При БШ ксеростомия является ведущим симптомокомплексом.

Первичная форма этого заболевания характеризуется вовлечением слюнных и слезных желез, проявляющимся сухостью полости рта и глаз. Вторичная форма включает по крайней мере один из указанных выше органов и в дополнение – коллагеновые нарушения, наиболее часто среди которых встречается ревматоидный артрит. Системный красный плоский лишай, склеродерма, дерматомиозиты и первичный билиарный цирроз могут также быть связаны с СШ. На ранних его стадиях могут быть незначительные изменения скорости слюноотделения. По мере развития болезни происходит прогрессивное падение скорости слюноотделения. Первичный СШ – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся поражением экзокринных желез (прежде всего слезных и слюнных). Вторичный СШ – аналогичное БШ поражение экзокринных желез (преимущественно слюнных и слезных), развивающееся у больных (в 4–27% случаев) с системными заболеваниями соединительной ткани, чаще всего – при

ревматоидном артрите, у больных с хроническими аутоиммунными поражениями печени (в 50–70% случаев), реже – при других аутоиммунных заболеваниях [41].

Этиологически БШ рассматривают как следствие иммунопатологических реакций на вирусные антигены. Выделение вирусных частиц из пораженной ткани слюнных желез, наличие антивирусных антител в крови при БШ, выявление феномена молекулярной мимикрии между вирусами и аутоантигенами позволяют предполагать возможное участие вирусов в развитии данного заболевания. Обсуждают этиологическую роль вирусов, оказывающих сиалотропное (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса 6-го типа) и лимфотропное (ВИЧ, Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа) действие. Однако прямых доказательств вирусной этиологии заболевания не существует. Для БШ характерен аутоиммунный генез. Основные аутоиммунные феномены – очаговая лимфо-плазмодитарная инфильтрация эпителиальных желез и поликлональная В-клеточная активация с образованием органоспецифических/неспецифических аутоантител, поликлональных и моноклональных иммуноглобулинов (Ig), преимущественно IgM [53–56].

Клиническая картина: у 1/2 больных заболевание дебютирует односторонним или двусторонним паротитом, лихорадкой, выраженным поражением суставов, крови (увеличение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, лейкопения, высокие титры ревматоидного фактора). Подобное начало характерно для подострого варианта заболевания. У остальных больных развитие заболевания происходит без клинических признаков (хронический вариант течения). Для данного варианта характерны постепенное развитие сухости во рту, прогрессирующий пришеечный кариес, постепенное увеличение околоушных слюнных желез, симптомы конъюнктивита или кератоконъюнктивита. Преобладают симптомы функциональной недостаточности секретирующих эпителиальных желез; развитие системных проявлений заболевания отмечают редко, а гематологические нарушения выражены умеренно. Однако при биопсии околоушных слюнных желез у таких больных нередко выявляют экстранодальные лимфомы MALT-типа, исходящие из лимфоидной ткани СО. Подострый вариант течения чаще наблюдают в молодом возрасте, хронический выявляют преимущественно после 50 лет.

Среди клинических проявлений БШ можно выделить 2 группы симптомов: связанных с поражением секретирующих эпителиальных структур; внежелезистые системные проявления.

У 5 (15%) больных развиваются лимфомы, чаще всего имеющие экстранодальную локализацию, с поражением слюнных, слезных желез, легких. На поздних стадиях БШ преобладают экстранодальные и нодальные, преимущественно В-клеточные, неходжкинские лимфомы. Нередки жалобы на ретенционный характер болей в околоушных железах. Постепенно развивается ксеростомия с формированием множественного пришеечного кариеса. Прогрессирующий кариес приводит к частичному или полному отсутствию зубов (адентии) у больных с выраженной и поздней стадиями заболевания. У 1/2 больных с длительным увеличением околоушных слюнных желез при морфологическом и иммуногистохимическом исследовании их биоптатов можно обнаружить формирование MALT-ткани или MALT-лимфомы.

Сухость носоглотки, образование сухих корок в носу, в просвете евстахиевых труб может вызвать развитие отита и временной глухоты. Сухость глотки, голосовых связок вызывает затруднение глотания и осиплость голоса. Происходит развитие субатрофического или атрофического ринофаринголарингита. Лимфоидная инфильтрация подслизистых желез трахеи и бронхов с развитием сухости дыхательных путей способствует развитию рецидивирующей

щего трахеобронхита и пневмоний. Хронический атрофический гастрит с секреторной недостаточностью, дисфагия, связанная с ксеростомией и гипокинезией пищевода, желудочная диспепсия, хронический холецистит, холангит, панкреатит – частые проявления поражения желудочно-кишечного тракта при БШ. Прослеживают прямую связь между тяжестью ксеростомии и желудочно-кишечных нарушений [53–55].

Критерии диагноза БШ и СШ (Институт ревматологии РАН):

- I. Сухой конъюнктивит/кератоконъюнктивит: уменьшение слезоотделения – стимулированный тест Ширмера <10 мм/5 мин; окрашивание эпителия конъюнктивы/роговицы бенгальским розовым и флюоресцеином +1 и более; сокращение времени разрыва прекорнеальной слезной пленки <10 с.
- II. Паренхиматозный сиалоаденит. Сиалометрия: снижение стимулированной секреции слюны <2,5 мл/5 мин; обнаружение полостей >1 мм при сиалографии; очагово-диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация в биоптатах малых слюнных желез: >2 фокусов в 4 мм при просмотре 2 полей зрения в 4 оцениваемых малых желез.
- III. Лабораторные признаки аутоиммунного заболевания: положительный ревматоидный фактор (титр $\geq 1:80$), или положительный антинуклеарный фактор (титр $\geq 1:160$), или обнаружение Ro/La-антиядерных антител.

Диагноз БШ может быть поставлен при наличии первых 2 критериев (I, II) и не менее 1 признака из критерия III при исключении системной красной волчанки, системной склеродермии, ревматоидного артрита и аутоиммунных заболеваний печени. Чувствительность – 94%, специфичность – 100%. Диагноз вероятной БШ может быть поставлен при наличии критерия III и следующих признаков: по данным рентгена слюнных желез (сиалографии) – неравномерность заполнения паренхимы в виде облачков и отсутствия контрастирования протоков IV и V порядка; по данным теста Ширмера – уменьшение слезоотделения от 20 до 10 мм/5 мин; окрашивание эпителия конъюнктивы/роговицы бенгальским розовым или флюоресцеином +1; незначительное увеличение слюнных желез или рецидивирующий паротит.

БШ и СШ следует заподозрить у лиц со стойким увеличением СОЭ, гипергаммаглобулинемией и при обнаружении ревматоидного и антинуклеарного факторов. В таких случаях необходимо провести специальное стоматологическое и офтальмологическое обследование. Всего 20–30% больных с БШ в дебюте заболевания и даже после нескольких лет течения болезни могут не предъявлять стоматологических и офтальмологических жалоб, несмотря на значительные лабораторные нарушения (криоглобулинемия, гипергаммаглобулинемия, ревматоидный и антинуклеарный факторы, Ro/La-антиядерные антитела). Особенно это необходимо учитывать в педиатрической практике, поскольку только после нескольких лет течения заболевания дети с БШ начинают предъявлять стоматологические и офтальмологические жалобы, даже при наличии классических признаков паренхиматозного сиалоаденита на сиалограмме и сухого кератоконъюнктивита при офтальмологическом обследовании [53–56].

У пациентов с СШ и БШ происходят существенные качественные и количественные сдвиги в составе микрофлоры полости рта, а именно – микробиота, взятая с СОПР у данных больных, отличается от практически здоровых лиц преобладанием условно-патогенных и патогенных видов. Так, *Streptococcus viridans* обнаружены у 100% обследованных в количестве, превышающем норму (до 108 КОЕ/мл). При ослаблении иммунитета они активно размножаются и оказывают патогенное влияние, вызывая оппортунистические инфекции разной степени тяжести. Стрептококки группы

D (по Lancefield) представлены энтерококками (*Streptococcus faecalis*, *Streptococcus faecium*, *Streptococcus durans*). Они часто являются причиной инфекции мочевых путей у больных и бактериального эндокардита более чем в 10% случаев. В этиологии инфекционного эндокардита их важная роль объясняется тем, что они попадают в кровоток при мелких травмах СОПР. Это подчеркивает необходимость санации хронических очагов инфекции полости рта. Лечение при тяжелых энтерококковых инфекциях, особенно при бактериальном эндокардите, затруднено в связи с тем, что эти возбудители устойчивы ко многим антибиотикам и относительно устойчивы к препаратам пенициллинового ряда. Обнаруживаемые в избыточном количестве *Staphylococcus aureus* (стафилококк золотистый, до 108 КОЕ/мл) могут бессимптомно размножаться на коже, СО, в пазухах носа, на волосах и ногтях. Они могут служить причиной острых и хронических гнойных инфекций, в частности мочеполевой системы. Стафилококк золотистый ответственен за множество болезней, трудно назвать орган или ткань, которую этот микроб «обделил вниманием». К вирулентным видам, способным поддерживать воспалительный процесс, следует также отнести и дрожжеподобные грибы рода *Candida*, которые в диагностически значимых количествах (102 КОЕ/мл) встречаются у здоровых людей (от 5 до 20%). Грибы рода *Candida* выявлены у 100% пациентов в диагностически значимом количестве (108 КОЕ/мл), а у 40% пациентов обнаружены 2 вида – *Candida albicans* и *Candida krusei*. Известно, что вид *C. krusei* обладает выраженной устойчивостью к современным противогрибковым препаратам (кетоназолу, итраконазолу, флуконазолу) [53–55].

Таким образом, состав микробного биофильма при БШ существенно отличается от состава такового при СШ преобладанием более патогенных видов микроорганизмов. При повышении степени ксеростомии развивается дисбиоз с высоким уровнем колонизации СОПР патогенными видами микроорганизмов. Выявленная авторами категория микроорганизмов может вызывать и поддерживать гнойный процесс на СОПР, способствовать обострению хронических паротитов у больных БШ и СШ.

Выявлена прямая взаимосвязь между состоянием иммунной системы и активацией непатогенной флоры и/или оппортунистической микрофлоры полости рта нарушении местных и системных механизмов защиты [57, 58].

Пациенты с ксеростомией прежде всего жалуются на сухость полости рта, дисфагию, дисфонию, трудности с приемом сухой пищи и ношением съемных зубных протезов. В связи с этим повышается потребность в жидкости, особенно во время еды, и появляется необходимость частого применения средств, поддерживающих влажность полости рта.

Иногда пациенты жалуются на жжение, зуд и покалывания в полости рта («синдром горящего рта»), трудности при разговоре, инфекцию полости рта и дисгезию [3, 59–61].

Выделяют три стадии ксеростомии.

В начальной стадии сухость рта беспокоит больных лишь периодически, обычно при разговоре, переутомлении; могут быть жалобы на жжение в полости рта. При обследовании изменений со стороны полости рта и снижения саливации не наблюдается. Ксеростомия определяется лишь по субъективным ощущениям пациентов.

В клинически выраженной стадии сухость рта беспокоит больных постоянно при разговоре и во время еды. При осмотре полости рта СО нормальной окраски, но слабо увлажнена; свободной слюны мало, при массировании слюнных желез из их протоков выделяется слюна по каплям.

В поздней стадии отмечается постоянная сухость рта, пищу пациенты вынуждены принимать, запивая ее водой. Слюна из протоков при массировании желез не выделяется, а при сиалометрии слюну получить не удается [1, 4, 6, 17, 36, 43, 62–65].

К основным клиническим признакам, связанным с ксеростомией и гипофункцией слюнных желез, относятся:

- 1) потеря блеска СОПР;
- 2) сухость СОПР;
- 3) ощущение истонченности и бледности СОПР;
- 4) появление фистул и долек на спинке языка;
- 5) ангулярный хейлит/хейлоз;
- 6) кандидоз, особенно на языке и небе;
- 7) кариес зубов: увеличение интенсивности, локализация на поверхностях, обычно резистентных к поражению;
- 8) более вязкая и тягучая смешанная слюна;
- 9) трудность получения слюны из протоков больших слюнных желез.

Таким образом, дефицит слюны не только приводит к объективным и субъективным проявлениям ксеростомии, которые обуславливают соответствующие изменения СОПР, но и повышает риск развития кариеса, заболеваний пародонта. Ксеростомия также повышает риск развития грибковой инфекции – кандидоза СОПР, особенно это касается пациентов со съемными протезами, сахарным диабетом, СШ, а также пациентов с системной патологией на фоне приема кортикостероидов и иммунодепрессантов, снижающих защитные реакции СОПР [4, 26, 36, 66].

Для выявления ксеростомии используют разные методы диагностики, основные из них: сбор анамнеза, осмотр, визуальная оценка количества и качества слюны, тест Фокса или другие опросники и сиалометрия [1, 34, 43, 65, 67–73]. Также обязательным методом диагностики ксеростомии являются сиалография и ультразвуковое исследование околоушных слюнных желез [34, 65, 67–74].

Сбор анамнеза заключается в выяснении основных жалоб и анамнеза заболевания. Выясняют у пациентов характер жалоб на сухость в полости рта, ее продолжительность в течение дня (временная, постоянная, дневная, ночная и др.). Также у пациентов уточняют начало первых проявлений симптома сухости во рту, длительность его существования, выясняют его возможные причины, которые, по мнению пациентов, могли способствовать возникновению сухости в полости рта [1, 36, 43, 65, 68–73].

Также внимание уделяется характеру питания пациента, его отношению к гигиене полости рта, наличию вредных привычек и профессиональных вредностей, аллергических реакций, сопутствующих и перенесенных заболеваний. У женщин в период менопаузы и постменопаузы также уточняют степень компенсированности гормонального дефицита.

При осмотре оценивают состояние СОПР и красной каймы губ, характеризуют ее цвет, увлажненность, наличие и выраженность отека, наличие патологических элементов на СО и их количество. Также при осмотре определяют местные травмирующие факторы, например острые края зубов и ортопедических конструкций, контакт с металлическими пломбами и др. [1, 43, 65, 67–73].

Тест Фокса – анкета из 10 простых вопросов, позволяющих определить наличие сухости в полости рта у пациента или ее отсутствие:

1. Бывает ли у вас необходимость пить жидкость для облегчения глотания сухой пищи?
2. Чувствуете ли вы сухость во рту во время приема пищи?
3. Есть ли у вас трудности при глотании каких-либо продуктов?
4. Кажется ли вам, что количества слюны у вас во рту слишком мало, слишком много, или вы не замечали?
5. Чувствуете ли вы сухость во рту ночью или когда просыпаетесь?
6. Чувствуете ли вы сухость во рту в течение дня?
7. Держите ли вы стакан воды у вашей кровати?
8. Жуете ли вы жвачку ежедневно, чтобы облегчить сухость во рту?

9. Используете ли вы леденцы или мятую ежедневно, чтобы облегчить сухость во рту?

10. Вы чувствуете необходимость частого увлажнения полости рта?

Сиалометрия по методу М.М. Пожарицкой позволяет определить скорость смешанного нестимулированного слюноотделения в мл/мин. Сбор слюны проводят в течение 10 мин методом сплевывания в градуированную пробирку с ценой деления 0,1 мл. На основании данных трехкратного сбора слюны рассчитывают среднее значение уровня саливации и определяют степень ксеростомии. Важно отметить, что процедуру необходимо проводить утром, без предварительного приема пищи и чистки зубов. В норме скорость слюноотделения составляет 0,4–0,5 мл/мин [1, 23, 24, 36, 43–45, 74].

Существуют также дополнительные методы обследования:

- Ультразвуковое исследование слюнных желез – современный, безопасный и весьма эффективный метод диагностики состояния околоушных, поднижнечелюстных (подчелюстных) и подъязычных слюнных желез. При ультразвуковом исследовании слюнных желез проверяется наличие новообразований и камней в протоках железы, ведется поиск причины болей и дискомфорта, которые и могут стать причиной возникновения сухости в полости рта.
- Биохимический анализ крови на гликированный гемоглобин, с помощью которого можно выявить диабет на ранних стадиях, что способствует своевременному и адекватному лечению, которое даст положительные результаты по улучшению состояния больного.
- Консультация ревматолога для диагностики аутоиммунных заболеваний.
- Микробиологический анализ соскоба с языка на мицелий грибов рода *Candida*.

В оториноларингологической практике клиническая картина ксеростомии (повышенная сухость СОПР) может развиваться также и на фоне различных хронических воспалительных заболеваний глотки.

Таковыми формами хронических воспалительных заболеваний глотки могут быть: катаральный или простой хронический фарингит (ХФ), атрофический (субатрофический) фарингит, гипертрофический (диффузный и ограниченный – гранулезный, боковой) фарингит, смешанная форма заболевания (сочетание морфологических изменений в глотке разного характера). ХФ – довольно частое заболевание, а у людей некоторых профессий он занимает по частоте даже первое место. ХФ встречаются во всех возрастах. У детей и подростков преобладает простая и гипертрофическая форма ХФ, у людей среднего и преклонного возраста – атрофическая. Мужчины болеют чаще, чем женщины; у последних чаще наблюдается атрофическая форма. В этиологии и патогенезе ХФ присутствуют все те же неблагоприятные профессиональные и бытовые факторы, которые способствуют возникновению острого фарингита, влияют при повторном воздействии и на развитие ХФ.

Возможные причины развития ХФ: повторные острые фарингиты, регионарные инфекционные очаги (хронический тонзиллит – ХТ, синуситы, кариес зубов), длительное затруднение носового дыхания, тонзиллэктомия в анамнезе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, общие заболевания (нарушения обмена веществ, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и т.п.), влияние местных факторов – постназальное отделяемое, курение, неблагоприятные экологические и климатические факторы, особенности питания, использование пероральных глюкокортикостероидов и т.п.

При гипертрофическом и простом фарингите патоморфологические изменения представлены утолщением и отеком соединительнотканной стромы СО и подслизисто-

го слоя, увеличением и повышением секреции слизистых и бокаловидных желез, утолщенным эпителием, гипертрофией лимфоидных образований (гранул и боковых валиков) СО глотки. При атрофическом фарингите СО бледно-розовая, может иметь «лакированный» вид. Характеризуется истончением и сухостью СО глотки.

При гипертрофическом ХФ больные обычно отмечают щекотание, царапанье, саднение, неловкость при глотании, покалывание, ощущение инородного тела, не мешающее приему пищи, но заставляющее часто производить глотательные движения. Жалобы при обострении – боль в горле при глотании (больше – при «пустом» глотке), ощущение саднения, першения, комка, инородного тела, дискомфорта в глотке, повышенное слюноотделение. Увеличение количества выделений в глотке приводит к необходимости непрерывно откашливать и сплевывать их. Возможны неприятные ощущения в ушах, обусловленные нарушением вентиляции барабанной полости. Иногда больные жалуются на ощущения стеснения в глотке. В период ремиссии, как правило, жалобы отсутствуют или имеются преходящие дискомфорт, першение; при атрофическом фарингите больных беспокоят ощущение сухости в глотке, затруднение или боль при глотании, преимущественно слюны, иногда наблюдается затрудненное дыхание, несмотря на то что полость носа и носоглотки свободна, отмечаются жажда и неприятный запах изо рта.

Течение и этиология ХФ неразрывно связаны с хроническим воспалением небных миндалин. По современным представлениям, ХТ – это инфекционно-аллергическое заболевание с местными проявлениями в виде стойкой воспалительной реакции небных миндалин, морфологически выражающееся альтерацией, экссудацией и пролиферацией, приводящее к угнетению неспецифических факторов естественной резистентности организма, нарушению звеньев гуморального и клеточного иммунитета, с периодическими обострениями в виде ангин [75–77].

Актуальность проблемы ХТ обусловлена его значительной распространенностью преимущественно среди детей и лиц молодого возраста, тенденцией к росту заболеваемости и частым развитием сопряженных патологических состояний.

По данным разных авторов, ХТ страдают 5–10% взрослых и 10–15% детей. Данное заболевание клинически проходит бессимптомно для пациента, что не исключает отрицательного влияния миндалин на организм человека и формирования метатонзиллярных заболеваний (ревматические поражения сердца и суставов, острая ревматическая лихорадка, гломерулонефрит), которые развиваются у 6–37% больных ХТ [78–83]. Достоверно показано негативное влияние ХТ на развитие, течение и хронизацию заболеваний других органов и систем организма человека [84–89].

Важная роль в формировании ХТ принадлежит взаимодействию микроорганизмов, находящихся в лакунах небных миндалин, с окружающими органами. У здоровых людей в небных миндалинах постоянно присутствуют различные микроорганизмы, так как именно здесь происходят презентация антигенов и индукция иммунного ответа. Этиологическим фактором развития ХТ являются инфекционные агенты, среди которых наибольшее значение имеет *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А), который обнаруживается в 15–50% случаев. Кроме того, в составе микробных ассоциаций в лакунах небных миндалин при ХТ выявляются *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, анаэробы, аденовирусы, цитомегаловирусы, вирус герпеса и другие патогены [79, 82, 83]. В развитии ХТ основную роль преимущественно играют предшествующие острые воспалительные процессы. Для дальнейшего развития и под-

держания хронического воспаления миндалин основным фактором является не столько вид возбудителя, сколько нарушение защитно-приспособительных механизмов миндалин, изменение общей реактивности и сенсibilизации организма. Строение небных миндалин в виде глубоких извитых лакун, пронизывающих толщу паренхимы, создает условия для задержки чужеродных белков и токсинов патогенных микроорганизмов, что способствует местной и общей сенсibilизации организма. Часто возникающие ангины способствуют образованию спаек и рубцов, которые obturirуют просвет лакун и препятствуют эвакуации их содержимого: остатков пищи, слущенного эпителия, бактерий. На фоне подавления иммунной реактивности организма воспалительный процесс в тканях небных миндалин развивается в виде последовательно протекающих лакунарной, паренхиматозной и склеротической стадий ХТ. Большое значение придается изменению гуморального иммунитета на фоне ХТ. Отмечаются выраженные изменения показателей секреторных и сыровороточных Ig. При изучении микробиоценоза СО ротоглотки выявлены нарушения количественного и качественного состава облигатной, добавочной и транзиторной микрофлоры. Наиболее выраженные дисбиотические расстройства обнаружены у больных с обострением ХТ, нарушения биоценоза сопровождались низким уровнем Ig в слюне классов А, М, G, особенно sIgA [90]. Повышение С-реактивного белка в сыворотке крови как фактора гуморального иммунитета отражает активность воспалительного процесса в миндалинах [91–93].

Клиническая картина хронической тонзиллярной патологии складывается из местных и общих симптомов. Наиболее характерным проявлением ХТ являются рецидивирующие ангины, хотя возможно и безангинное течение патологического процесса. Больные также могут предъявлять жалобы на постоянные или периодические боли в глотке при глотании, боль и дискомфорт в области лимфатических узлов, локализованных по переднему краю верхней трети кивательной мышцы, першение в горле, ощущение «давления» в области миндалин, неприятный запах изо рта, отхождение гнойных пробок. Также характерны дискомфорт в горле, ощущение гнилостного запаха, образование «пробок» в лакунах миндалин, болевые ощущения в глотке в период ремиссии. У пациентов с ХТ будут предшествовать ангины в анамнезе и признаки тонзиллогенной интоксикации (субфебрильная температура, слабость, недомогание, быстрая утомляемость, периодические боли в суставах, боли в сердце без объективных нарушений). К неспецифическим признакам тонзиллогенной интоксикации относятся недомогание, субфебрилитет, потливость, быстрая утомляемость [81, 92].

Диагностическими признаками ХТ являются патологическое содержимое в лакунах – казеозно-гнойный детрит, зачаточный лимфаденит, сращения и спаянность небных дужек с миндалиной, признак Зака – отечность в области верхнего угла, образованного передними и задними дужками, признак Преображенского – гиперплазия и инфильтрация краев верхних отделов небных дужек, признак Гизе – гиперемия передних небных дужек.

Патогномоничных симптомов ХТ не существует, диагноз ставится при наличии как минимум 2 перечисленных местных признаков тонзиллита [77, 81].

В клинической практике используются несколько классификаций ХТ.

Согласно классификации И.Б. Солдатов (1975 г.) выделяют 2 основные формы ХТ:

1. Компенсированная форма ХТ: местные признаки хронического воспаления миндалин без выраженной общей реакции, периодические ангины в анамнезе (не чаще 1 ангины в 1–2 года) либо безангинное течение воспаления.

2. Декомпенсированная форма ХТ: частые ангины (2 и более в год), паратонзиллиты и паратонзиллярные абсцессы в анамнезе, наличие метатонзиллярных заболеваний.

Классификация ХТ, предложенная Б.С. Преображенским и В.Т. Пальчуном (1974 г.), основана на симптомах тонзиллярной инфекции, а также наличии и степени выраженности токсико-аллергических реакций и сопряженных заболеваний:

1. Простая форма характеризуется только местными признаками ХТ, ангины – реже 1 раза в год.
2. Токсико-аллергическая форма (ТАФ) I характеризуется периодическими ангинами в анамнезе, местными признаками ХТ в сочетании с общими токсико-аллергическими явлениями (периодически субфебрильная температура, проявление тонзиллогенной интоксикации со слабостью, недомоганием, быстрой утомляемостью, периодические боли в суставах, боли в сердце в период обострения без объективных нарушений на электрокардиограмме).
3. ТАФ II характеризуется более выраженными признаками ТАФ I (функциональные нарушения сердечной деятельности, регистрируемые на электрокардиограмме, боли в сердце и нарушение ритма сердца как во время ангины, так и вне обострения ХТ, длительная субфебрильная температура, функциональные нарушения в почках, печени, сосудистой системе, суставах, регистрируемые лабораторно) и сопряженными заболеваниями, имеющими с ХТ единые этиопатогенетические факторы: местными (паратонзиллярный абсцесс, паратонзиллит, фарингит) и общими (острый и хронический тонзиллогенный сепсис, ревматизм, инфекционные артриты, приобретенные пороки сердца, заболевания мочевыделительной системы, предстательной железы, щитовидной железы, оболочек мозга) [87, 88].

При ХТ возможно развитие заболевания отдаленных органов и систем: коллагеновые болезни (ревматизм, системная красная волчанка, узелковый периартериит, склеродермия, дерматомиозит); ревматические и неревматические кардиты; очаговый или диффузный гломерулонефрит; тиреоидит, тиреотоксикоз; заболевания кожи (псориаз, экзема, многоформная экссудативная эритема); тромбоцитопеническая пурпура, геморрагический васкулит; рецидивирующее рожистое воспаление.

Наличие заболевания, сопряженного с ХТ общим этиотропным фактором, – абсолютный признак ТАФ II [81, 87, 88]. Согласно классификации Л.А. Луковского, различают 3 формы ХТ: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную. Для компенсированного ХТ характерно наличие только местных симптомов, причем данная форма может быть начальной стадией развития ХТ. При субкомпенсированном ХТ кроме местных проявлений имеют место повторяющиеся ангины, регионарный лимфаденит, эпизоды тонзиллогенной интоксикации. Декомпенсация ХТ характеризуется более тяжелыми обострениями, выраженными длительными проявлениями интоксикации, развитием коморбидных, в том числе сопряженных, патологических состояний [84, 87, 88].

При наличии декомпенсированной формы ХТ необходимо указывать, чем в конкретном случае проявляется декомпенсация [77]. Выбор метода лечения зависит от формы ХТ, общего состояния больного, наличия сопутствующих заболеваний. При простой форме и ТАФ I ХТ (по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуно), компенсированной форме ХТ (по И.Б. Солдатову) проводится комплексное консервативное лечение, которое включает санацию всех гнойных очагов и лечение сопутствующих заболеваний ЛОР-органов; общее воздействие, направленное на повышение реактивности организма; местное лечение миндалин. К общим методам принадлежат закалывающие процедуры: физические

занятия на свежем воздухе, закаливание водой, систематические занятия спортом. В комплексном лечении больных ХТ возможно использование иммуномодуляторов, адаптогенов, фитопрепаратов, гомеопатических средств. Наиболее распространенным и эффективным методом консервативного лечения является промывание лакун миндалин растворами антисептиков, в том числе с использованием вакуум-аспирации и низкочастотного ультразвука («Тонзиллор»). В комплекс лечебных мероприятий входят физиотерапевтические процедуры: ультравысокочастотная и микроволновая терапия, ультразвук, ультрафиолетовое облучение области миндалин. Для максимального терапевтического эффекта курсы повторяют 1–2 раза в год. Комплексное лечение нередко приводит к длительной ремиссии заболевания. Критериями эффективности являются улучшение фарингоскопической картины, уменьшение количества обострений, предотвращение развития осложнений. В ряде случаев возможно проведение органосохраняющих вмешательств в области небных миндалин: интралакунарное воздействие лучом хирургического лазера, радиоволновая лакунотомия и др. [94]. При ТАФ II (Б.С. Преображенский, В.Т. Пальчун), декомпенсированной форме (И.Б. Солдатов) ХТ и отсутствии эффекта неоднократно проводимого консервативного лечения показано хирургическое лечение – тонзиллэктомия. В последние десятилетия среди оториноларингологов наблюдалась тенденция к использованию органосохраняющих методов лечения ХТ даже при наличии показаний к тонзиллэктомии. Вместе с тем, по данным отечественных и иностранных авторов, за этот же период времени отмечено возрастание частоты развития таких жизненно опасных осложнений тонзиллогенной инфекции, как флегмоны и абсцедирующие формы ларингита, эпиглоттит, гнойное воспаление парафарингеальной клетчатки, медиастинит и сепсис [95–98].

Частота радикальных вмешательств при ХТ не снижается – ежегодно в мире проводится около 600 тыс. тонзиллэктомий [75, 87, 92, 95]. Несмотря на некоторое снижение количества плановых тонзиллэктомий в последние годы, удаление миндалин остается одним из распространенных хирургических вмешательств.

Показаниями к данной операции являются частые рецидивы острого тонзиллита (более 2 раз в год), наличие тонзиллогенной интоксикации, гнойно-септические осложнения, развитие сопряженных заболеваний, негативное влияние ХТ на течение воспалительных заболеваний других органов и систем, выраженная гипертрофия небных миндалин, приводящая к обструкции глотки. Противопоказания к тонзиллэктомии практически аналогичны противопоказаниям к другим хирургическим вмешательствам. Чаще всего тонзиллэктомия проводится в период ремиссии воспалительного процесса, однако при развитии гнойно-септических осложнений тонзиллэктомия проводится одномоментно с дренированием патологического очага. Современная оториноларингология располагает широким выбором методик тонзиллэктомии. Удаление миндалин проводят, кроме классических способов, с помощью радиоволновых приборов, высокоэнергетического лазерного излучения, холодной плазмы – коблатора и т.д. Данные вмешательства отличаются способом воздействия на миндалины и окружающие ткани, объемом кровопотери, выраженностью послеоперационных воспалительных изменений и сроками восстановления. При благоприятном течении послеоперационного периода на 1–2-й день после тонзиллэктомии ниши миндалин покрываются налетом фибрина, развиваются реактивные явления в виде отека и гиперемии окружающих структур, возможны увеличение и болезненность регионарных лимфатических узлов шеи, субфебрильная температура тела. Длительность болевого синдрома варьирует от 2 до 8 дней. С 5–6-го дня отмечается уменьшение фибринозного налета, полное очищение

ниш – к 10–12-му дню, эпителизация раны завершается на 17–21-е сутки. Одним из самых выраженных проявлений раннего послеоперационного периода является боль. Боль в глотке усиливается при глотании слюны, приеме пищи, разговоре, поворотах и наклонах головы. Болевые ощущения приводят к ограниченным движениям головы, что может способствовать более длительному сохранению реактивных воспалительных явлений, повышению риска инфицирования послеоперационной области и замедлению процессов репарации.

Следует отметить преимущества использования радиоволновой хирургической техники при проведении тонзиллэктомии. Разрез по краю передней небной дужки игольчатым электродом позволяет уменьшить кровоточивость и улучшить обзор капсулы небной миндалины. Благодаря использованию специальной петли, подсоединенной к радиохирургическому аппарату для отсечения небной миндалины у нижнего полюса, коагулируются сосуды и уменьшается риск интра- и послеоперационных кровотечений. Помимо этого использование радиоволновой техники уменьшает послеоперационный реактивный отек в глотке, способствует более раннему очищению раны от фибринозного налета. При хирургическом лечении пациентов с гипертрофическим фарингитом также с успехом используется радиохирургическая аппаратура. Для редукции гранул и боковых валиков глотки применяются игольчатый или шариковый электроды в режиме коагуляции. Операция проводится под местной аппликационной анестезией [99].

Среди осложнений, возникающих после тонзиллэктомии, ксеростомия (синдром сухого рта) – это состояние, которое характеризуется сухостью во рту и развивается при уменьшении (гипосалия) или при полном отсутствии секреции слюны (асалия) [100–102]. У 1/4 части обследованных пациентов с дистрофией СО глотки в анамнезе имела место тонзиллэктомия.

В оториноларингологической практике ксеростомия встречается у пациентов в раннем послеоперационном периоде после хирургических вмешательств на структурах полости носа и глотки. В исследовании, проведенном А.И. Крюковым, Н.Л. Кунельской, одним из симптомов в послеоперационном периоде у больных, перенесших тонзиллэктомию, было ощущение сухости полости рта. Были выявлены случаи транзиторной ксеростомии, и отмечалась ее проявления в начальной стадии [103].

При подготовке к хирургическому вмешательству, а также сразу после операции в первые несколько дней использовали спрей Гипосаликс, являющийся искусственной слюной, который позволил в 2 раза снизить или предотвратить сухость полости рта и устранить субъективные симптомы ксеростомии [103].

При снижении естественной саливации необходимо попытаться защитить мягкие ткани полости рта путем замещения слюны. Заменители слюны, также называемые искусственной слюной, часто применяются пациентами, жалующимися на сухость в полости рта. В ряде исследований анализировали субъективную реакцию на препараты с карбоксиметилцеллюлозной основой и сопоставляли их в композициях на муцинах животного происхождения. И хотя многие работы показали, что заменители слюны полезны в лечении ксеростомии, клинический опыт свидетельствует, что многие препараты не очень хорошо переносятся больными [47, 58, 104]. Одной из причин может быть тот факт, что большинство заменителей слюны более вязкие, чем естественная слюна, что дает человеку с сухими поверхностями СО ощущение дискомфорта. Еще одной причиной может быть необходимость частого применения, чтобы сохранить полость рта влажной, и это делает их неудобными в применении и дорогими. Пациентам для профилактики развития ксеростомии рекомендуют воз-

держаться от употребления сахаросодержащих жидкостей, а также алкоголя и кофеина, так как эти вещества могут усилить ксеростомию [57, 105, 106]. Обычной жалобой являются сухость и трещины губ. При регулярном применении могут помочь композиции на основе вазелина или вазелинового масла. Больным следует посоветовать использовать комнатные увлажнители воздуха, особенно по ночам. Это помогает облегчить частые симптомы сухости горла и языка.

На сегодняшний день на рынке лекарственных препаратов в качестве заместительной терапии для облегчения проявлений сухости в полости рта и для восстановления естественного слюнного баланса существует огромное количество увлажняющих средств. Это увлажняющие спреи, гели, зубные пасты, ополаскиватели и др.

Чаще всего в настоящее время применяют увлажняющие спреи для полости рта, в состав которых входят минеральные соли и компоненты, аналогичные тем, которые содержатся в ротовой жидкости. В состав большинства спреев входят ксилит, обладающий кариостатическим эффектом, стимулирующий выработку слюны и подавляющий рост стрептококков, хлорид калия, хлорид натрия, хлорид кальция, хлорид магния, дигидрофосфат калия и другие вспомогательные вещества [105, 107–109].

Ксилит, который является основным компонентом многих увлажняющих полость рта средств, представляет из себя натуральный подсластитель, содержащийся во фруктах и овощах. Ксилит способствует подавлению роста стрептококков, стимулирует выработку слюны, а также освежает и увлажняет СОПР. Ксилит обладает цитотоксическим действием в отношении патогенных микроорганизмов в полости рта, повышает pH полости рта, благодаря химическому строению стабилизирует ионизированный кальций и белковые структуры слюны, т.е. нормализует жидкостный гомеостаз полости рта, нарушенный при ксеростомии [1, 66, 108].

Бенсилот – первый отечественный препарат искусственной слюны на основе метилцеллюлозы. Однако по ряду технологических причин он не получил широкого практического применения в России [22, 36, 74, 110–113].

Применение фитопрепарата Salinum при ксеростомии помимо улучшения субъективных ощущений также снижало количество налета и воспаления СОПР и десен [29, 114].

Для симптоматической терапии пациентов с разными патогенетическими формами ксеростомии в последнее время в зарубежной практике применяют такие препараты, как Saliva Orthana (Nycomed, Нидерланды), Biotene и Oral Balance (Laclede, США), Bioextra (Бельгия), Saliva Natura (Чехия), Xerostom (Curaprox, Швейцария), Dry Mouth Gel (GS, Япония), однако они не все и не всегда представлены на российском фармацевтическом рынке [105, 108, 115–118].

На российском рынке имеется минеральный ополаскиватель 0,9% АкваРоса, изотонический раствор озерной соли, для полоскания горла и полости рта для ежедневного использования и для профилактики воспалительных заболеваний полости рта и гортани (стоматит, глоссит, пародонтит, тонзиллит, фарингит и др.), профилактики кровоточивости десен, образования зубного налета, образования кариеса. Увлажняет СО носа и горла, снимает отек, воспаление, смывает вирусы и микробы, улучшает местный иммунитет, питает СО микро- и макроэлементами, увлажняет, способствует восстановлению.

Показания к применению:

- ежедневная профилактика острых респираторных вирусных инфекций у детей и взрослых;
- профилактика воспалительных заболеваний ЛОР-органов;
- профилактика развития аллергической реакции в периоды контакта с аллергенами: при сухости задней стенки глотки;

- поддержание и восстановление физиологического состояния СОПР, СО гортани и носа;
- профилактика кровоточивости десен, кариеса, зубного налета.

Препарат используется в виде орошения поверхности СО носа и горла. По составу рапа – это озерная соль, природный минерально-солевой комплекс, 17 минералов, образующийся в экологически чистых соленых озерах Алтайского края.

Таким образом, для нормализации состава слюны, снижения и устранения сухости полости рта, определения взаимосвязи клинических проявлений ксеростомии и хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов (ХТ, ХФ), а также после хирургического вмешательства тонзилэктомии и для улучшения качества жизни пациентов в послеоперационном периоде представляется целесообразным исследование, направленное на выявление и коррекцию признаков ксеростомии у данной группы пациентов.

Литература/References

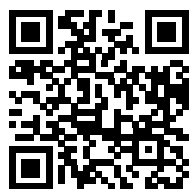
1. Аракелян М.Г., Тамбовцева Н.В., Арзуканян А.В. Основные причины и клинические проявления ксеростомии. *Российский стоматологический журнал*. 2016;20(2):74-8 [Arakelian MG, Tambovtseva NV, Arzukanian AV. Osnovnye prichiny i klinicheskie proiavleniia kserostomii. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal*. 2016;20(2):74-8 (in Russian)].
2. Горюнова М.В. Сухость в полости рта – «маленькая проблема» с большими последствиями. *Панорама ортопедической стоматологии*. 2006;4:10-4 [Goriunova MV. Sukhost' v polosti rta – 'malen'kaia problema' s bol'shimi posledstviiami. *Panorama ortopedicheskoi stomatologii*. 2006;4:10-4 (in Russian)].
3. Барановский А.Л. Сухость в полости рта. *Consilium Provisorum*. 2002;2(8):7 [Baranovskii AL. Sukhost' v polosti rta. *Consilium Provisorum*. 2002;2(8):7 (in Russian)].
4. Комарова К.В., Раткина Н.Н. Распространенность ксеростомии среди пациентов амбулаторного стоматологического приема. *Медицинские науки*. 2014;2:82-4 [Komarova KV, Ratkina NN. Rasprostranennost' kserostomii sredi patsientov ambulatornogo stomatologicheskogo priema. *Meditsinskie nauki*. 2014;2:82-4 (in Russian)].
5. Ронь Г.И. Ксеростомия. Екатеринбург, 2008 [Ron GI. Xerostomia. Yekaterinburg, 2008 (in Russian)].
6. Успенская О.А. Сухость в полости рта: учебное пособие. Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2007 [Uspenskaya OA. Dryness in the oral cavity: a tutorial. Nizhny Novgorod: Publishing House of NGMA, 2007 (in Russian)].
7. Brosky ME. The Role of Saliva in Oral Health: Strategies for Prevention and Management of Xerostomia. *J Support Oncol*. 2007;5:2152-5.
8. Bentzen JK. Xerostomia caused by radiotherapy of patients with head and neck cancer. *Ugeskr Laeger*. 1992;154(3):126-9.
9. Thomas BL, Brown JE, McGurk M. Salivary gland disease. *Front Oral Biol*. 2010;14:129-46.
10. Thomson WM, Lawrence HP, Broadbent JM, Poulton R. The impact of xerostomia on oral-health-related quality of life among younger adults. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:86.
11. Thomson WM, Poulton R, Broadbent JM, Al-Kubaisy S. Xerostomia and medications among 32-years-olds. *Acta Odontol Scand*. 2006;64(4):249-54.
12. Комарова Л.Г., Алексеева О.П. Саливалогия. Нижний Новгород, 2006; с. 65-70 [Komarova LG, Alekseeva OP. Salivalogia. Nizhny Novgorod, 2006; p.65-70 (in Russian)].
13. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна. М.: Изд-во РАМН, 2003 [Denisov AB. Salivary glands. Saliva. Moscow: RAMS Publishing House, 2003 (in Russian)].
14. Гилева О.С. Биохимия слюны, клиника и профилактика заболеваний слизистой оболочки полости рта в условиях производственного воздействия табака: дис. ... канд. мед. наук. М., 1988 [Gileva OS. Biokhimiia sluny, klinika i profilaktika zabolevanii slizistoi obolochki polosti rta v usloviakh proizvodstvennogo vozdviia tabaka: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 1988 (in Russian)].
15. Данилевский Н.Ф., Леонтьев В.К., Несин А.Ф. Заболевания слизистой оболочки полости рта. М.: Стоматология, 2001 [Danilevsky NF, Leontiev VK, Nesin AF. Diseases of the oral mucosa. Moscow: Stomatology, 2001 (in Russian)].
16. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;97(1):28-46.
17. Ritter AV. Xerostomia (dry mouth). *J Esthet Restor Dent*. 2006;18(5):306.
18. Варшавский А.И., Губернская Т.А. Обследование больных с заболеваниями слюнных желез в условиях поликлиники. Труды 5 съезда Стоматологической ассоциации России. М., 1999; с. 232-4 [Varshavsky AI, Gubernskaya TA. Examination of patients with diseases of the salivary glands in a polyclinic. Proceedings of the 5th Congress of the Dental Association of Russia. Moscow, 1999; p. 232-4 (in Russian)].
19. Колесов В.С. Хронические сialодениты, сialозы, синдромы с поражением слюнных желез (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев, 1987 [Kolesov VS. Khronicheskie sialodenity, sialozy, sindromy s porazheniem slunnykh zhelez (patogeneiz, klinika, differentsial'naiia diagnostika): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Kiev, 1987 (in Russian)].
20. Полторак Д.Ю., Пожарицкая М.М., Денисов А.Б. Общие сведения о секрети слюны. Стоматология нового тысячелетия: сб. тезисов. М., 2001; с. 187-8 [Poltorak DYu, Pozharitskaya MM, Denisov AB. General information about the secretion of saliva. Dentistry of the new millennium: collection of articles. Moscow, 2001; p. 187-8 (in Russian)].
21. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. М.: Медицинская книга; Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2001 [Borovskiy EV, Leontiev VK. Biology of the oral cavity. Moscow: Medical book; Nizhny Novgorod: Publishing house of NGMA, 2001 (in Russian)].
22. Леонтьев В.К. Слюна. М., 2000 [Leontiev VK. Saliva. Moscow, 2000 (in Russian)].
23. Пожарицкая М.М. Роль слюны в физиологии и развитии патологического процесса твердых и мягких тканей полости рта. Ксеростомия. Стимуляция слюноотделения. *Клиническая стоматология*. 2005;3:42-5 [Pozharitskaya MM. Rol' sluny v fiziologii i razvitiit patologicheskogo protsessa tverdykh i miagkikh tkanei polosti rta. Kserostomiia. Stimuliatsiia slunootdeleniia. *Klinicheskaiia stomatologiia*. 2005;3:42-5 (in Russian)].
24. Пожарицкая М.М. Роль слюны в развитии патологического процесса в твердых и мягких тканях полости рта: ксеростомия: методическое пособие. М.: ГОУ ВУНМУ, 2001 [Pozharitskaya MM. The role of saliva in the development of the pathological process in the hard and soft tissues of the oral cavity: xerostomia: a methodological guide. Moscow: GOU VUNMU, 2001 (in Russian)].
25. Росток Д. Слюна и кариес: диагностические тест в зубооральной практике. *Стоматология*. 2001;5:7-10 [Rostoka D. Sliuna i karies: diagnosticheskie test v zubovrabchebnoi praktike. *Stomatologiia*. 2001;5:7-10 (in Russian)].
26. Хахалкина Л.К. Клиника и лечение ксеростомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1966; с. 24 [Khakhalkina LK. Klinika i lechenie kserostomii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 1966; p. 24 (in Russian)].
27. Aframain DJ, Helcer M, Livni D, et al. Pilocarpine treatment in a mixed cohort of xerostomic patients. *Oral Diseases*. 2007;13(1):88-92.
28. Botsios C, Furlan A, Ostuni P, et al. Elderly onset of primary Sjogren's syndrome: clinical manifestations, serological features and oral/ocular diagnostic test. Comparison with adult and young onset of the disease in a cohort of 336 Italian patients. *Joint Bone Spine*. 2011;78:171-4.
29. Davies AN, Daniels C, Pugh R, Sharma K. A comparison of artificial saliva and pilocarpine in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliat Med*. 1998;12(2):105-11.
30. Dirix P, Nuyts S, Vander Poorten V, et al. Efficacy of the BioXtra dry mouth care system in the treatment of radiotherapy-induced xerostomia. *Support Care Cancer*. 2007;12(15):1429-36.
31. Архипов В.Д., Веткова С.Ф., Стоволок Т.А. Изменение слюнных желез при эндокринных заболеваниях. Медицинские и социальные проблемы в геронтологии. Материалы и тезисы докладов международного семинара по проблемам пожилых. Самара, 1996; с. 96 [Arkhipov VD, Vetrova SF, Stovolok TA. Changes in the salivary glands in endocrine diseases. Medical and social problems in gerontology. Materials and abstracts of reports of the international seminar on the problems of the elderly. Samara, 1996; p. 96 (in Russian)].
32. Грудянов А.И. Лечение ксеростомии с помощью вибрационного вакуумкомпрессионного массажа. *Стоматология*. 1974;1:87 [Grudyanov AI. Lechenie kserostomii s pomoshch'iu vibratsionnogo vakuumkompressionnogo massazha. *Stomatologiia*. 1974;1:87 (in Russian)].
33. Клементов А.В. Болезни слюнных желез. Л.: Медицина, 1975; с. 111 [Klementov AV. Diseases of the salivary glands. Leningrad: Medicine, 1975; p. 111 (in Russian)].
34. Fox PC, Bowman SJ, Segal B, et al. Oral involvement in primary Sjogren syndrome. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(12):1592-601.
35. Friedlander AH. The physiology, medical management and oral implications of menopause. *J Am Dent Assoc*. 2002;133:73-81.
36. Позднякова А.А. Особенности диагностики, клинических проявлений и коррекция ксеростомического синдрома у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта: дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2014 [Pozdniakova AA. Osobennosti diagnostiki, klinicheskikh proiavlenii i korrektsiia kserostomicheskogo sindroma u patsientov s zabolevaniiami slizistoi obolochki polosti rta: dis. ... kand. med. nauk. Perm', 2014 (in Russian)].
37. Рабинович И.М. Клинико-функциональная характеристика малых слюнных желез слизистой оболочки полости рта у больных тяжелой формой сахарного диабета. *Здравоохранение Туркменистана*. 1989;5:27-30 [Rabinovich IM. Kliniko-funktsional'naiia kharakteristika malykh slunnykh zhelez slizistoi obolochki polosti rta u bol'nykh tiazhelei formoi sakhnarnogo diabeta. *Zdravookhraneniie Turkmenistana*. 1989;5:27-30 (in Russian)].
38. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Изменение микробной флоры при патологии слизистой оболочки рта. *Стоматология*. 2011;6:71-6 [Rabinovich OF, Rabinovich IM, Abramova ES. Izmeneniie mikrobnai flory pri patologii slizistoi obolochki rta. *Stomatologiia*. 2011;6:71-6 (in Russian)].
39. Frydrych AM. Dry mouth: Xerostomia and salivary gland hypofunction. *Aust Fam Physician*. 2016;45(7):488-92.
40. Galleiro JM. Xerostomia: etiology, diagnosis and treatment. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008;46(1):109-16.
41. Baldini C, Talarico R, Tzioufas AG, Bombardieri S. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a critical review. *J Autoimmun*. 2012;39:9-14.

42. Glore RJ, Spiteri-Staines K, Paleri V. A patient with dry mouth. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(4):358-63.
43. Аракелян М.Г. Клинический случай применения заместителя слюны KINHIDRAT у пациентки с болезнью Шегрена. Евразийский союз ученых, IV Международная научно-практическая конференция «Современные концепции научных исследований», сборник научных работ. 2014;4 [Arakelian MG. Klinicheskii sluchai primeneniia zameniteli sliny KINHIDRAT u patsientki s bolezniu Sheregna. Evraziiskii soizuz uchenykh, IV Mezhduнародnaia nauchno-prakticheskai konferentsiia "Sovremennye kontseptsii nauchnykh issledovani", sbornik nauchnykh rabot. 2014;4 (in Russian)].
44. Макеева И.М., Дорошина В.Ю., Аракелян М.Г. Ксеростомия и средства, облегчающие ее проявления. *Стоматология*. 2013;5:12-3 [Makeeva IM, Doroshina VYu, Arakelian MG. Kserostomiia i sredstva, oblegchaiushchie ee proiavleniia. *Stomatologiya*. 2013;5:12-3 (in Russian)].
45. Пожарицкая М.М. Поражение органов и тканей полости рта при болезни Шегрена (патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1989 [Pozharitskaia MM. Porazhenie organov i tkanei polosti rta pri bolezni Sheregna (patogeneza, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 1989 (in Russian)].
46. Гилева О.С., Халилаева Е.В., Либик Т.В., и др. Многоступенчатая валидация международного опросника качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49-РУ. *Уральский медицинский журнал*. 2009;8:104-9 [Gileva OS, Khalilaeva EV, Libik TV, et al. Mnogostupenchataia validatsiia mezhduнародnogo oprosnika kachestva zhizni "Profil' vlianiia stomatologicheskogo zdorov'ia" ONP-49-RU. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2009;8:104-9 (in Russian)].
47. Гилева О.С., Либик Т.В., Халилаева Е.В., и др. Стоматологическое здоровье в критериях качества жизни. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011;3:6-11 [Gileva OS, Libik TV, Khalilaeva EV, et al. Stomatologicheskoe zdorov'e v kriteriakh kachestva zhizni. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2011;3:6-11 (in Russian)].
48. Гуревич К.Г., Фабрикант Е.Г. Здоровье. Качество жизни в стоматологии. Зубной протез и здоровье. Сборник научных работ по материалам научно-практической конференции. М.: МГМСУ, 2004 [Gurevich KG, Fabrikant EG. Health. Quality of life in dentistry. Denture and health. Collection of scientific works based on the materials of the scientific and practical conference. Moscow: MGMSU, 2004 (in Russian)].
49. Афанасьев В.В. Слюнные железы. Болезни и травмы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012 [Afanasyev VV. Salivary glands. Disease and Injury: A Guide for Physicians. Moscow: GEOTAR-Media, 2012 (in Russian)].
50. Павлова М.Л. Дифференциальная диагностика различных форм ксеростомии. Варианты лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001 [Pavlova ML. Differentsial'nai diagnostika razlichnykh form kserostomii. Variaty lecheniia: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2001 (in Russian)].
51. Петрикас А.Ж., Румянцев В.А. Кислотно-основное равновесие в полости рта (основные представления и практическое значение). Тверь, 1997 [Petrakas AZh, Rummyantsev VA. Acid-base balance in the oral cavity (basic concepts and practical significance). Tver, 1997 (in Russian)].
52. Narhi TO. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res*. 1994;73(1):20-5.
53. Симонова М.В. Болезнь и Синдром Шегрена, клиника, диагностика, лечение поражения слюнных желез и полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1982 [Simonova MV. Bolezni i sindrom Sheregna, klinika, diagnostika, lechenie porazheniia slunnykh zhelez i polosti rta: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 1982 (in Russian)].
54. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена. Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 2001 [Vasiliev VI, Simonova MV, Safonova TN. Criteria for the diagnosis of Sjogren's disease and syndrome. Selected Lectures on Clinical Rheumatology. Ed. VA Nasonova, NV Bunchuk. Moscow: Medicine, 2001 (in Russian)].
55. Васильев В.И. Болезнь Шегрена: клиничко-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007 [Vasil'ev VI. Bolezni' Sheregna: kliniko-laboratornye, immunomorfologicheskie proiavleniia i prognoz: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2007 (in Russian)].
56. Garcia-Carrasco M, Cervera R, Rosa SJ, et al. Primary Sjögren's syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Lupus*. 1999;8:20-3.
57. Симонова М.В. Болезнь и синдром Шегрена: клиника, диагностика, лечение поражения слюнных желез и полости рта: дис. ... канд. мед. наук. М., 1982 [Simonova MV. Bolezni' i sindrom Sheregna: klinika, diagnostika, lechenie porazheniia slunnykh zhelez i polosti rta: dis. ... kand. med. nauk. М., 1982 (in Russian)].
58. Симонова М.В., Грицман Н.Н., Веникова М.С., Мылов Н.М. Стоматологические проявления синдрома и болезни Шегрена. *Терапевтический архив*. 1998;70(4):32-4 [Simonova MV, Gritsman NN, Venikova MS, Mylov NM. Dental manifestations of Sjogren's syndrome and disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1998;70(4):32-4 (in Russian)].
59. Капирулина О.В. Эффективность комплексного лечения пациентов с синдромом ксеростомии с применением ферментосодержащих препаратов: дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 2003 [Kapurilina OV. Effektivnost' kompleksnogo lecheniia patsientov s sindromom kserostomii s primeneniem fermentosoderzhashchikh preparatov: dis. ... kand. med. nauk. Krasnodar, 2003 (in Russian)].
60. Ромачева И.Ф., Юдин Л.А., Афанасьев В.В., Морозов А.Н. Заболевания и повреждения слюнных желез. М.: Медицина, 1987 [Romacheva IF, Yudin LA, Afanasyev VV, Morozov AN. Diseases and injuries of the salivary glands. Moscow: Medicine, 1987 (in Russian)].
61. Sreebny LM, Vissink A. Dry mouth, the malevolent symptom: a clinical guide. Singapore: Wiley-Blackwell, 2010; p. 268.
62. Гордеева В.В., Кондратьева Т.С., Пожарицкая М.М. Лекарственные средства, применяемые для терапии ксеростомии. МРЖ. 1981; с. 1410 [Gordeeva VV, Kondrat'eva TS, Pozharitskaia MM. Lekarstvennye sredstva, primeniaemye dlia terapii kserostomii. *MRZh*. 1981; p. 1410 (in Russian)].
63. Мазур И.Л., Косенко К.Н. Влияние лекарственных препаратов на состояние здоровья полости рта. *Современная стоматология*. 2008;3:179-87 [Mazur IP, Kosenko KN. Vliianie lekarstvennykh preparatov na sostoianie zdorov'ia polosti rta. *Sovremennaiia stomatologiya*. 2008;3:179-87 (in Russian)].
64. Edgar WM, O'Mullane DM. Saliva and dental health. London: BDJ, 1990.
65. Fox PC, Speight PM. Current concepts of autoimmune exocrinopathy: immunologic mechanisms in the salivary pathology of Sjogren's syndrome. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1996;7(2):144-58.
66. Дорошина В.Ю., Аракелян М.Г. Уникальные новинки на российском стоматологическом рынке: LABORATORIOSKIN и СИМБЕКО ФАРМА представляют продукцию KIN в России. *Dental Tribune*. 2013;12(2):5 [Doroshina VYu, Arakelian MG. Unikal'nye novinki na rossiiskom stomatologicheskome rynke: LABORATORIOSKIN i SIMBEKO FARMA predstavliaiut produktsiiu KIN v Rossii. *Dental Tribune*. 2013;12(2):5 (in Russian)].
67. Тамбовцева Н.В., Аракелян М.Г. Применение увлажняющей линии KINHidrat у пациентов с ксеростомией, вызванной длительным приемом гипотензивных препаратов. *Dental Tribune*. 2014;13(6):21 [Tambovtseva NV, Arakelian MG. Primenenie uvlazhniaushchei linii KINHidrat u patsientov s kserostomie, vyzvannoi dlitel'nyim priemom gipotenzivnykh preparatov. *Dental Tribune*. 2014;13(6):21 (in Russian)].
68. Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, et al. Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992;73:570-4.
69. Fox PC, Busch KA, Baum BJ. Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. *J Am Dent Assoc*. 1987;115:581-4.
70. Fox PC. Systemic therapy of salivary gland hypofunction. *J Dent Res*. 1987;66:689-92.
71. Fox PC. Acquired salivary dysfunction. Drugs and radiation. *Ann NY Acad Sci*. 1998;842:132-7.
72. Fox PC. Xerostomia: recognition and management. *Dent Assist*. 2008;77(5):18-20.
73. Fox PC. Differentiation of Dry Mouth Etiology. *Adv Dent Res*. 1996;10:13-6.
74. Селифанова Е.И. Стоматологический статус и особенности кристаллизации слюны при сахарном диабете: дис. ... канд. мед. наук. М., 2004 [Selifanova EI. Stomatologicheskii status i osobennosti kristallizatsii sliny pri sakharom diabete: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2004 (in Russian)].
75. Арефьева Н.А. Тонзиллярная патология. Современное состояние проблемы. *Вестник оториноларингологии*. 2012;6:10-3 [Aref'eva NA. Tonzillyarnaya patologiya. Sovremennoe sostoianie problem. *Vestnik otorinolaringologii*. 2012;6:10-3 (in Russian)].
76. Луковский Л.А. Новые данные к обоснованию единой клинической классификации тонзиллита. Сердечно-сосудистая патология. Киев, 1966; с. 259-66 [Lukovsky LA. New data to substantiate a unified clinical classification of tonsillitis. Cardiovascular Pathology. Kiev, 1966; p. 259-66 (in Russian)].
77. Руководство по оториноларингологии. Под ред. И.Б. Солдатова. М.: Медицина, 1994 [Otorhinolaryngology Guide. Ed. IB Soldatov. Moscow: Medicine, 1994 (in Russian)].
78. Антонив В.Д., Перекрест А.И., Короткова Т.В. Некоторые аспекты тонзиллярной проблемы в настоящее время. *Вестник оториноларингологии*. 1995;6:43-6 [Antoniv VD, Perekrast AI, Korotkova TV. Nekotorye aspekty tonzillyarnoi problemy v nastoiashchee vremia. *Vestnik otorinolaringologii*. 1995;6:43-6 (in Russian)].
79. Гуров А.В., Поливода А.М., Полякова Т.С. Современный взгляд на проблему терапии тонзиллофарингитов. *Рус. мед. журн*. 2007;15(2):146 [Gurov AV, Polivoda AM, Polyakova TS. Sovremennyy vzglyad na problemu terapii tonzillofaringitov. *Rus. med. zhurn*. 2007;15(2):146 (in Russian)].
80. Дергачев В.С. Дифференцированный подход к терапии хронического тонзиллита: Мат-лы XVI съезда оториноларингологов РФ. Сочи, 2001; с. 359-64 [Dergachev VC. Differentsirovannyi podkhod k terapii khronicheskogo tonzillita: Mat-ly XVI s'ezda otorinolaringologov RF. Sochi, 2001; p. 359-64 (in Russian)].
81. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007 [Palchun VT, Luchikhin LA, Kryukov AI. Inflammatory diseases of the pharynx. A guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2007 (in Russian)].
82. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Никитин К.А. Ангина и хронический тонзиллит. СПб., 2002 [Pluzhnikov MS, Lavrenova GV, Nikitin KA. Angina and chronic tonsillitis. Saint Petersburg, 2002 (in Russian)].
83. Полякова Е.П., Полякова Т.С. Хронический тонзиллит: диагностика, лечение, профилактика. *Рус. мед. журн*. 2004;12(2):65-9 [Polyakova EP, Polyakova TS. Khronicheskii tonzillit: diagnostika, lechenie, profilaktika. *Rus. med. zhurn*. 2004;12(2):65-9 (in Russian)].
84. Андреев В.Н. Поражение внутренних органов при хроническом тонзиллите в фазе декомпенсации. *Здравоохранение Кашинева*. 1984;6:26-8 [Andreev VN. Porazhenie vnutrennykh organov pri khronicheskom tonzillite v faze dekompensatsii. *Zdravookhranenie Kishineva*. 1984;6:26-8 (in Russian)].
85. Бабич Н.Ф., Павлюкова Е.Н. Новое в диагностике влияния хронического тонзиллита на развитие дистрофии миокарда: Мат-лы науч.-практ. конф. ОРЛ и расширенного пленума РНОЛО. М., 1990; с. 141-4 [Babich NF, Pavliukova EN. Novoe v diagnostike vlianiia khronicheskogo tonzillita na razvitie distrofii miokarda: Mat-ly nauch.-prakt. konf. ORL i rasshirennogo plenuma RNOLO. Moscow, 1990; p. 141-4 (in Russian)].

86. Дергачев В.С., Рылина М.А. Состояние иммуно-эндокринных взаимоотношений у больных хроническим тонзиллитом. *Новости оториноларингологии и логопатологии*. 1997;4(12):50-1 [Dergachev VS, Rylyina MA. Sostoianie immuno-endokrinnykh vzaimootnoshenii u bol'nykh khronicheskim tonsillitom. *Novosti otorinolaringologii i logopatologii*. 1997;4(12):50-1 (in Russian)].
87. Пальчун В.Т. Классификация и лечебная тактика при хроническом тонзиллите. *Вестник оториноларингологии*. 2013;3:8-11 [Pal'chun VT. Klassifikatsiia i lechebnaia taktika pri khronicheskom tonsillite. *Vestnik otorinolaringologii*. 2013;3:8-11 (in Russian)].
88. Преображенский Б.С. Хронический тонзиллит и его связь с другими заболеваниями. М., 1954 [Preobrazhensky BS. Chronic tonsillitis and its relationship with other diseases. Moscow, 1954 (in Russian)].
89. Oko A, Niemir Z, Krzymański M. The effect of tonsillectomy on the level of circulating immune complexes and urine changes in patients with glomerulonephritis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewntznej*. 1997;97(6):518.
90. Феклисова Л.В., Казакова С.П., Галкина Л.А. Микробиоценоз слизистых оболочек ротоглотки у детей, больных ангиной. *Детские инфекции*. 2006;2:27-31 [Feklisova LV, Kazakova SP, Galkina LA. Mikrobiotsenoz slizistyykh obolochek rotoglotki u detei, bol'nykh anginoi. *Detskie infektsii*. 2006;2:27-31 (in Russian)].
91. Быкова В.П. Современный аспект тонзиллярной болезни. *Архив патологии*. 1996;3:22-30 [Bykova VP. Sovremennyy aspekt tonsilliarnoi bolezni. *Arhiv patologii*. 1996;3:22-30 (in Russian)].
92. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Левин М.Я., и др. Хронический тонзиллит: клиника и иммунологические аспекты. СПб.: Диалог, 2005 [Pluzhnikov MS, Lavrenova GV, Levin MYa, et al. Chronic tonsillitis: clinical picture and immunological aspects. Saint Petersburg: Dialogue, 2005 (in Russian)].
93. Пономарев Л.Е., Шубич М.Г. Актуальные вопросы тонзиллярной иммунологии. *Новости оториноларингологии и логопатологии*. 1998;2:105-10 [Ponomarev LE, Shubich MG. Aktual'nye voprosy tonsilliarnoi immunologii. *Novosti otorinolaringologii i logopatologii*. 1998;2:105-10 (in Russian)].
94. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Дедова М.Г., Шевчик Е.А. Оптимизация послеоперационного периода у больных хроническим тонзиллитом. *Рус. мед. журн.* 2015;6:326-31 [Svistushkin VM, Nikiforova GN, Dedova MG, Shevchik EA. Optimizatsiia posleoperatsionnogo perioda u bol'nykh khronicheskim tonsillitom. *Rus. med. zhurn.* 2015;6:326-31 (in Russian)].
95. Кирасирова Е.А., Горбан Д.Г., Лафуткина Н.В., и др. Тактика лечения больных с осложненным течением тонзиллогенной инфекции. *Вестник оториноларингологии*. 2010;2:58-9 [Kirasirova EA, Gorban DG, Lafutkina NV, et al. Taktika lecheniya bol'nykh s oslozhnennym techeniem tonsillogennoi infektsii. *Vestnik otorinolaringologii*. 2010;2:58-9 (in Russian)].
96. Ahmed AO, Aliyu I, Kolo ES. Indications for tonsillectomy and adenoidectomy: Our experience. *Niger J Clin Pract.* 2014;17(1):90-4.
97. Bell PR, Hall SJ, Ferguson G. Increasingly hard to swallow – 18 years of changing tonsillectomy practice in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 2013;82(2):121-5.
98. Costales-Marcos M, Lopes-Alvares F, Nunez-Batalla F, et al. Peritonsillar infection: prospective study of 100 consecutive cases. *Acta Otorinolaringol Eps.* 2012;468-75.
99. Свистушкин В.М., Синьков Э.В. Применение радиоволновой хирургии в оториноларингологии. *Рус. мед. журн.* 2015;6:320-1 [Svistushkin VM, Sin'kov EV. Primenenie radiovolnovoi khirurgii v otorinolaringologii. *Rus. med. zhurn.* 2015;6:320-1 (in Russian)].
100. Ронь Г.И. Ксеростомия. Екатеринбург: Премимум Пресс, 2008 [Ron GI. Xerostomia. Yekaterinburg: Premium Press, 2008 (in Russian)].
101. Nederfors T. Xerostomia and hyposalivation. *Adv Dent Res.* 2000;14:48-56.
102. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM. The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health.* 1999;16(1):12-7.
103. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., и др. Симптоматическая терапия временной ксеростомии у больных после хирургических вмешательств на структурах полости носа и глотки. *Медицинский совет*. 2014;1:40-4 [Kriukov AI, Kunel'skaia NL, Tsarapkin Glu, et al. Simptomaticheskaya terapiia vremennoi kserostomii u bol'nykh posle khirurgicheskikh vmeshatel'stv na strukturakh polosti nosa i glotki. *Meditsinskii sovet*. 2014;1:40-4 (in Russian)].
104. Atkinson JC, Wu AJ. Cytokines in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. In: Ed. BJ Baum, MM Cohen. *Studies in stomatology and craniofacialbiology*. Amsterdam: IOSPress, 1996; p. 409-27.
105. Васильев Г.А., Ромачева И.Ф., Кац А.Г., Фролова А.Т. Лечение ксеростомии галантамином. *Стоматология*. 1972;51(2):42-5 [Vasil'ev GA, Romacheva IF, Kats AG, Frolova AT. Lechenie kserostomii galantaminom. *Stomatologiya*. 1972;51(2):42-5 (in Russian)].
106. Atkinson JC, Wu AJ. Salivary gland dysfunction. *J Am Dent Assoc.* 1994;125:409-16.
107. Ирмияев А.А. Клинико-фармакологическое обоснование применения препарата мексидол в комплексном лечении больных с ксеростомией: дис. ... канд. мед. наук. 2005 [Irmiaev AA. Kliniko-farmakologicheskoe obosnovanie primeneniia preparata meksidol v kompleksnom lechenii bol'nykh s kserostomie: dis. ... kand. med. nauk. 2005 (in Russian)].
108. Ромачева И.Ф., Юдин Л.А., Кондратьева Т.С. Способ лечения сухости в полости рта. М., 1981 [Romacheva IF, Yudin LA, Kondratyeva TS. A method for treating dry mouth. Moscow, 1981 (in Russian)].
109. Costa HJ, Neto OM, Eckley CA. Is there a relationship between the pH and volume of saliva and esophageal pH-metry results. *Dysphagia.* 2005;20(3):175-81.
110. Климова Т.Н., Малолеткова А.А. Использование системы «Биотин» в стоматологической реабилитации пациентов с ксеростомией. Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии: сборник научных трудов Волгоградского государственного медицинского университета. Волгоград: Бланк, 2009 [Klimova TN, Maloletkova AA. The use of the "Biotin" system in the dental rehabilitation of patients with xerostomia. Topical issues of experimental, clinical and preventive dentistry: collection of scientific papers of the Volgograd State Medical University. Volgograd: Blank, 2009 (in Russian)].
111. Недосеко В.Б., Трухан Л.Ю., Вагнер В.Д. Комплексная клинико-лабораторная характеристика состояния органов и тканей полости рта у больных сахарным диабетом. Омск, 1994 [Nedoseko VB, Trukhan LYu, Vagner VD. Complex clinical and laboratory characteristics of the state of organs and tissues of the oral cavity in patients with diabetes mellitus. Omsk, 1994 (in Russian)].
112. Юдин Л.А., Кондрашин С.А. Лучевая диагностика заболеваний слюнных желез. М.: Видар, 1985 [Yudin LA, Kondrashin SA. Radiation diagnosis of diseases of the salivary glands. Moscow: Vidar, 1985 (in Russian)].
113. Abraham CM, al-Hashimi I, Haghighat N. Evaluation of the levels of oral Candida in patients with Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86:65-8.
114. De Almeida Pdel V, Grégio AM, Machado MA, et al. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9(3):1-11.
115. Гринин В.М. Применение геля OralBalance у пациентов с ксеростомией. *Пародонтология*. 2000;3:50-52 [Grinin VM. Primenenie gelia OralBalance u patientsov s kserostomie. *Parodontologiya*. 2000;3:50-52 (in Russian)].
116. Гринин В.М., Корсакова Т.В. Искусственная слюна OralBalance и ее роль при синдроме ксеростомии. *ДенталМаркет*. 2003;2:13-5 [Grinin VM, Korsakova TV. Iskuststvennaia sliuna OralBalance i ee rol' pri sindrome kserostomii. *DentalMarket*. 2003;2:13-5 (in Russian)].
117. Eliasson L, Birkhed D, Carlén A. Feeling of dry mouth in relation to whole and minor gland saliva secretion rate. *Arch Oral Biol.* 2009;54:263-7.
118. Laine P, Meurman JH, Tenovuo J, et al. Salivary flow and composition in lymphoma patients before, during and after treatment with cytostatic drugs. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1992;28(2):125-8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Интраназальный флутиказона пропионат в фармакотерапии аллергического ринита

Н.Г. Астафьева^{✉1}, И.В. Гамова¹, Д.Ю. Кобзев², И.А. Перфилова¹, Е.Н. Удовиченко¹, Л.В. Алешина¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

²Лидс Тринити университет, Школа здравоохранения и социальных наук, Великобритания

Аннотация

Ринит является одним из самых распространенных заболеваний и как зонтичный диагноз используется для пациентов с разными клиническими фенотипами заболевания (аллергический, неаллергический, инфекционный и др.). Признавая высокое социально-экономическое бремя болезни и сложности выбора оптимальной терапии, важно акцентировать внимание на междисциплинарных взаимодействиях, что нашло отражение в современных клинических рекомендациях, созданных экспертами ARIA, EAACI, EPOS и национальными профессиональными обществами. Пациенты с симптомами ринита нередко занимаются самолечением, пользуются советами работников аптек, получают рекомендации врачей первичного звена в амбулаторной практике; лишь часть больных попадают к специалистам (ЛОР или аллерголог-иммунолог), поэтому при многих клинических ситуациях критерии контроля болезни (симптомы, качество жизни, объективные измерения) не достигаются. В настоящее время международными сообществами разработаны инновационные терапевтические подходы, основанные на знании фенотипов/эндотипов ринита для достижения контроля. Врачам как первичной, так и специализированной помощи предлагается использовать ступенчатую терапию. В современном подходе к лечению на основании контроля симптомов заболевания самыми эффективными противовоспалительными препаратами для длительного контроля ринита, особенно среднетяжелого/тяжелого течения, считаются интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС). Хорошо доказанная эффективность ИнГКС и их преимущества перед другими классами препаратов делают их терапией 1-й линии в лечении аллергического ринита (уровень доказательности А), а также препаратами выбора для неаллергического ринита, риносинуситов. В представленном обзоре обсуждается один из востребованных ИнГКС – флутиказона пропионат, который в течение многих лет является основой лечения аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит, фармакотерапия, интраназальные кортикостероиды, флутиказона пропионат

Для цитирования: Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Кобзев Д.Ю., Перфилова И.А., Удовиченко Е.Н., Алешина Л.В. Интраназальный флутиказона пропионат в фармакотерапии аллергического ринита. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 421–429. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201059

REVIEW

Intranasal fluticasone propionate in the pharmacotherapy of allergic rhinitis

Natalia G. Astafieva^{✉1}, Inna V. Gamova¹, Denis Yu. Kobzev², Irina A. Perfilova¹, Ekaterina N. Udovichenko¹, Lybov V. Aleschina¹

¹Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

²Leeds Trinity University, School of Health and Social Sciences, UK

Abstract

Rhinitis is one of the most common diseases and this term is used as an umbrella diagnosis for patients with different clinical phenotypes of the disease (allergic, non-allergic, infectious, etc.). Recognizing the high socio-economic burden of the disease and complexities of choosing an optimal therapy, it is important to focus on interdisciplinary interactions, which are reflected in modern clinical guidelines created by experts from ARIA, EAACI, EPOS, as well as national and professional societies. Patients with rhinitis symptoms often self-medicate, use the advice of pharmacist, receive

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Астафьева Наталья Григорьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: astang@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7691-4584

Гамова Инна Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: innapris@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0128-5883

Кобзев Денис Юрьевич – проф., Лидс Тринити университет, Школа здравоохранения и социальных наук. E-mail: d.kobzev@leedstrinity.ac.uk; ORCID: 0000-0001-8553-8704

Перфилова Ирина Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: perfira@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5737-7536

Удовиченко Екатерина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: udokate@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8108-782x

Алешина Любовь Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского. E-mail: lubov-sk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3281-7379

✉ **Natalia G. Astafieva** – D. Sci. (Med.), Prof., Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: astang@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7691-4584

Inna V. Gamova – Cand. Sci. (Med.), Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: innapris@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0128-5883

Denis Yu. Kobzev – PhD, Prof., Director of Business Education, Leeds Trinity University, School of Health and Social Sciences. E-mail: d.kobzev@leedstrinity.ac.uk; ORCID: 0000-0001-8553-8704

Irina A. Perfilova – Cand. Sci. (Med.), Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: perfira@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5737-7536

Ekaterina N. Udovichenko – Cand. Sci. (Med.), Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: udokate@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8108-782x

Lybov V. Aleschina – Cand. Sci. (Med.), Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: lubov-sk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3281-7379

recommendations from general practitioners in outpatient practice, and very few patients get specialists (ENT or allergist-immunologist) advice; herefore, in many cases, optimal criteria for disease control (symptoms, quality of life, objective measurements) cannot be achieved. Currently international professional communities have developed innovative therapeutic approaches based on knowledge of the phenotypes/endotypes of rhinitis to achieve such a control. Physicians in both primary and specialized care are encouraged to use step therapy. This approach to treatment is based on the control of disease symptoms, and intranasal corticosteroids (InGCS) are considered to be the most effective anti-inflammatory drugs for long-term control of rhinitis, especially in moderate-severe/severe cases. This well-proven efficacy of InGCS and their advantages over other classes of drugs make them the first-line therapy in the treatment of allergic rhinitis (evidence level A), as well as the drugs of choice for non-allergic rhinitis and rhinosinusitis. This review discusses fluticasone propionate, one of the in-demand InGCS, which has been the cornerstone of the treatment of allergic rhinitis for many years.

Keywords: allergic rhinitis, pharmacotherapy, intranasal corticosteroids, fluticasone propionate

For citation: Astafieva NG, Gamova IV, Kobzev DYU, Perfilova IA, Udovichenko EN, Aleschina LV. Intranasal fluticasone propionate in the pharmacotherapy of allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (9): 421–429. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201059

Введение

Риниты рассматриваются как приоритетная междисциплинарная медико-социальная проблема в силу их высокой распространенности в популяции (до 20–40%), изнурительных симптомов, влияния на когнитивную функцию, работоспособность, школьную успеваемость [1–6]. Коморбидность с астмой, atopическим дерматитом/экземой, пищевой аллергией, конъюнктивитом и другими заболеваниями, вовлеченность в патологический процесс околоносовых пазух, растущие расходы на медицинское обслуживание с участием аллергологов, ЛОР-врачей, педиатров, терапевтов, пульмонологов, семейных врачей, врачей общей практики (ринит является одной из 10 наиболее частых причин обращения к врачам) не оставляют сомнений в том, что для выбора лучших стратегий лечения разных клинических фенотипов ринитов требуется интеграция знаний и внедрение в повседневную клиническую практику основанных на доказательной медицине предложений новых консенсусных документов, позиционных статей, клинических рекомендаций [7–11].

Обновленные версии клинических рекомендаций, позиционных документов, соответствующих критериям доказательной медицины, основанных на фактических данных, опубликованных в последние годы, включая новый тип клинического руководства с использованием современных мобильных технологий – MASK-rhinitis (MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis – Система надзора над аллергическим ринитом и астмой MACVIA-ARIA, проект по внедрению комплексных путей медицинской помощи на основе индивидуальных мобильных приложений для врачей и пациентов) и EPOS 2020, детально описывают проблемы терминологии, классификации, диагностики, фенотипирования ринитов, клинических характеристик отдельных фенотипов/эндотипов, возможных патофизиологических маркеров, основные алгоритмы терапии гетерогенного ринита [12, 13].

Признавая важность мер по выявлению триггеров обострения, элиминации аллергена, использования болезнью-модифицирующих методов лечения (аллерген-специфическая иммунотерапия; при тяжелых клинических формах – моноклональные антитела – генно-инженерные биологические препараты), в данном обзоре авторы более подробно рассмотрят терапию только таким интраназальным глюкокортикостероидом (ИнГКС), как флутиказона пропионат (ФП), которая имеет существенное значение для контроля симптомов аллергического ринита (АР).

Риниты. Критерии контроля. Оценочные инструменты. Визуальная аналоговая шкала. Алгоритмы терапии

Как следует из определения заболевания, ринит – это воспаление слизистой оболочки носа, которое характеризуется носовыми симптомами, включая ринорею (переднюю или заднюю), чиханье, заложенность и/или зуд носа. Самая известная форма неинфекционного ринита – это АР, связанный с опосредованным иммуноглобулином Е (IgE) иммунным ответом против аллергенов [14].

Однако у значительной группы больных с ринитом аллергия не выявляется, и они образуют очень разнородную популяцию пациентов с неаллергическим ринитом (НАР). НАР – это неIgE-опосредованное заболевание с хроническими носовыми симптомами. Симптомы НАР возникают в связи с действием неаллергических, неинфекционных триггеров, таких как изменения погоды, воздействие резких запахов и сигаретного дыма, изменения атмосферного давления и т.д. (медикаментозный, профессиональный, гормональный, ирритантный – вызванный раздражением ринит и идиопатический ринит с неустановленной причиной) [15]. У таких лиц отсутствуют сопутствующие аллергические заболевания, аллерген-специфические IgE с помощью кожных проб или лабораторных тестов не выявляются [16–18].

Если воспаление слизистой оболочки носа распространяется на слизистую околоносовых пазух, используется термин «риносинусит» (РС). Помимо симптомов ринита РС характеризуется постназальным подтеканием, давлением в проекции околоносовых пазух на лице и уменьшением или потерей обоняния. Данные о распространенности РС очень вариабельны: заболеваемость острыми РС (ОРС) колеблется от 1–2 до 18%, а распространенность хронического РС (ХРС) в мире составляет в среднем $11,61 \pm 5,47\%$ (от минимального показателя 1,01% до максимального показателя 57,6%) [13, 19, 20].

Если рассматривать верхние дыхательные пути (ВДП) как функциональную единицу респираторного тракта, от которой зависит нормальная физиология всей дыхательной системы, то становится понятной необходимость обеспечения контроля за острыми и хроническими заболеваниями в этой области.

В клинической медицине для многих хронических заболеваний (сахарного диабета, артериальной гипертензии, ревматоидного артрита и т.д.) широко используется концепция «лечение до достижения цели», при этом выбираются определенные показатели, позволяющие определить достижение ремиссии, снижение риска осложнений и др.

Концепция контроля над болезнью для выбора оптимальной терапии давно и успешно используется в аллергологии, например при бронхиальной астме. Для ринита также предложены инструменты контроля симптомов, качества жизни, тяжести болезни, например CARAT (Control of allergic rhinitis and asthma test – тест контроля АР и астмы), RCAT (Rhinitis control assessment test – тест оценки контроля ринита), ARCT (Allergic rhinitis control test – тест оценки контроля АР) [21].

Интегральная оценка контроля АР, прошедшая валидацию, предложенная разработчиками группы PRACTALL на основе оценки симптомов, качества жизни и объективных измерениях [22], представлена в табл. 1.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что только 38,4% пациентов имеют контролируемый АР [23].

Для достижения контроля над болезнью используется ступенчатая терапия, которая предлагает достижение максимального эффекта с помощью минимальных доз препаратов, использование оптимальных комбинаций препаратов и преимущество терапии (табл. 2).

Таблица 1. Интегральная оценка контроля ринита с учетом субъективных и объективных параметров [22]

Критерии контроля ринита	Контролируемый
Симптомы	Нет симптомов (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд, назальный затек)
Качество жизни	Нет нарушений сна
	Нет нарушений дневной активности (учеба, работа, занятия в свободное время)
Объективные измерения	Нормальный тест «дыхание с закрытым ртом»*
	Если доступны объективные тесты для оценки нормальной назальной проходимости (передняя активная риноманометрия)
- Критерии оцениваются за последние 4 нед до консультации - Следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний (астма, синусит, синдром ночного апноэ), поскольку их обострения могут повлиять на контроль ринита - Повышение потребности в препаратах скорой помощи указывает на утрату контроля - Любое отклонение от этих критериев указывает на утрату контроля, и может быть рассмотрена терапия step-up - Решение о терапии step-down следует принимать, оценивая клинически бессимптомный период времени (контроль симптомов ринита) в результате предшествующей терапии в течение последних 4 нед.	
*Пациента просят закрыть рот и дышать исключительно через нос в течение 30 с.	

Таблица 2. Ступенчатый подход к терапии АР

Иммунотерапия			
Контроль за факторами окружающей среды			
Базисная терапия (1–4-я ступени)			
1-я	2-я	3-я	4-я (спецпомощь)
Одно из: • оральные Н ₁ -АГП • интраназальные АГП • интраназальный кромолин/недокромил • АЛТР	Одно из: • ИнГКС (предпочтительно) • оральные Н ₁ -АГП • интраназальные АГП • АЛТР	Комбинация ИнГКС с одним или более ЛП из: • интраназальный АГП • оральные Н ₁ -АГП • АЛТР	Обсудить вопрос о применении омализумаба при тяжелом рините. Обсудить вопрос о хирургическом лечении
«Скоромощная» терапия			
Деконгестанты (оральные, назальные). Антихолинергетики (назальные)			Системные ГКС
Ревизия диагноза, оценка приверженности, коморбидности, анатомических аномалий перед принятием решения о переходе на более высокую ступень			
Примечание. АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ЛП – лекарственный препарат.			

При отсутствии или недостаточном контроле рекомендуется переход на ступень вверх (step-up); в случае достижения и поддержания контроля симптомов АР объем терапии снижается и осуществляется переход на ступень вниз (step-down). Решение о терапии step-down следует принимать, оценивая клинически бессимптомный период времени (контроль симптомов ринита) в результате предшествующей терапии в течение последних 4 нед [24].

На выбор фармакотерапии для пациентов с АР оказывают влияние разнообразные факторы: возраст, выраженность и тяжесть симптомов, контроль заболевания, предпочтения пациентов и стоимость лечения. Из-за гетерогенности ситуаций требуется корректировка терапии. Для оценки контроля над заболеванием полезными являются системы поддержки принятия клинических решений (Clinical Decision Support Systems – CDSS). Они должны быть основаны на лучших доказательствах и алгоритмах, чтобы помочь пациентам и медицинским работникам совместно определять лечение и его стратегию повышения или понижения в зависимости от контроля ринита.

Новое поколение клинического руководства – Надзорная (наблюдательная) сеть для АР MASK-rhinitis (MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis) ориентирует врача на использование информационно-коммуникационных технологий и CDSS [3].

С развитием цифровых технологий, появлением мобильных приложений для больных с ринитами, доступных во многих странах мира, все шире используется как критерий контроля визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Начиная с версии ARIA 2016 впервые было предложено использовать для оценки тяжести АР не дихотомические ответы «да» или «нет», а ВАШ [25]. ВАШ представляет собой горизонтальную градуированную линию длиной 10 см, на которой па-

циент отмечает вертикальной чертой оценку влияния болезни (например, АР) на свое самочувствие, выраженную в баллах от 0 до 10, где 0 – это отсутствие жалоб и симптомов, а 10 – максимально выраженные проявления болезни. Результаты от 0 до 5 свидетельствуют о контролируемом течении АР, при этом хорошо контролируемый АР определяется как оценка по ВАШ 2 или менее из 10. Значения ВАШ 5 и более соответствуют неконтролируемому течению АР.

Для оптимизации управления ринитом предложен алгоритм, разработанный на основе консенсуса с использованием ВАШ [3]. Алгоритм выбора терапии у нелеченых и уже лечившихся пациентов с использованием ВАШ представлен на рис. 1 и 2.

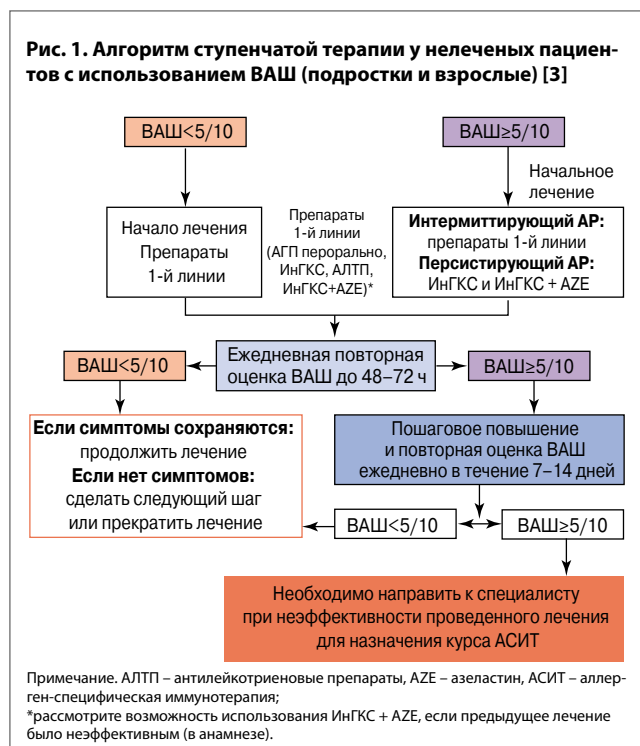
Полезность такого подхода продемонстрирована в пилотных исследованиях и наблюдениях в реальной клинической практике [26–28].

Во всех опубликованных позиционных статьях, рекомендациях, алгоритмах ведения пациентов первоочередное значение в фармакотерапии ринита отводится ИнГКС.

ГКС и достижение контроля заболевания при различных фенотипах воспаления в ВДП

Патофизиологическая основа поражения ВДП при АР – это IgE-обусловленное воспаление.

ГКС – хорошо известные и широко применяемые противовоспалительные фармакопрепараты. Их появление в 1950-е годы сыграло ключевую роль при лечении различных воспалительных, аллергических и иммунологических нарушений. ГКС рассматриваются как очень эффективные препараты и для лечения хронических респираторных заболеваний, при которых в воспалительный процесс вовлекаются как нижние, так и ВДП.

Рис. 1. Алгоритм ступенчатой терапии у нелеченых пациентов с использованием ВАШ (подростки и взрослые) [3]

ГКС можно вводить местно или системно. При ринитах, РС предпочтительны местные топические ГКС по сравнению с системным их применением, поскольку хорошо известно, что системное лечение ГКС связано с обширным диапазоном потенциальных побочных эффектов [29].

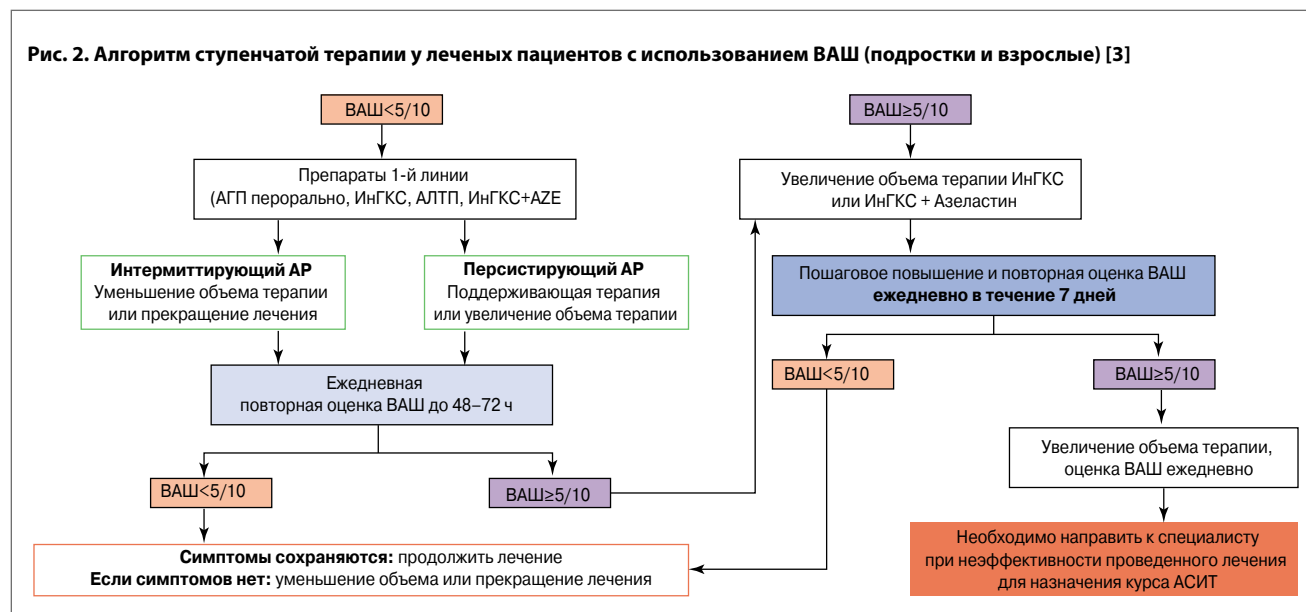
Прошло почти 50 лет с момента публикации Нильса Майгинда в British Medical Journal об интраназальном применении аэрозоля беклометазона дипропионата (БД) при АР [30]. С тех пор началась новая эра в лечении аллергических и неаллергических заболеваний ВДП, в частности АР и РС. Неоспоримым преимуществом ИнГКС является их сильное противовоспалительное местное действие с небольшим влиянием на общее состояние здоровья и системные эффекты.

Начиная с 1970-х годов уточняются представления о классической двухэтапной модели действия ГКС. Согласно этому представлению стероиды путем диффузии проникают в цитоплазму клетки и связываются с цитозольными рецепторами, которые имеются практически во всех тканях. Комплекс «гормон–рецептор» перемещается в ядро,

где взаимодействует с участками ДНК, расположенными в промоторном фрагменте стероид-отвечающего гена – так называемый глюкокортикоид-отвечающий элемент (glucocorticoid response element – GRE) – и регулируют (активируют или подавляют) процесс транскрипции определенных генов (геномный эффект). Происходит активация экспрессии генов, отвечающих за синтез различных белков, обладающих противовоспалительным свойством (липокортин 1, нейтральная эндапептидаза, интерлейкин-10, β_2 -адренорецепторы, ингибитор секреции лейкоцитов, антагонист рецепторов интерлейкина-1 и др.). Через ядерные транскрипционные факторы ГКС подавляют синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1–6, 8, 17, фактора некроза опухоли α , ЕОТАХИН, фосфолипазы А2, молекул адгезии и др.) и их высвобождение из многих клеток (макрофаги, моноциты, лимфоциты, фибробласты и эпителиальные и эндотелиальные клетки). Это влияет на процесс рекрутинга, постоянного обновления пула иммунокомпетентных клеток, локализацию, синтез белка и выживаемость воспалительных клеток. На фоне ГКС снижается эозинофильная инфильтрация полости носа. Спектр воспалительных клеток также уменьшается за счет подавления экспрессии молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, влияющих на приток базофилов и тучных клеток в эпителиальных слоях слизистой оболочки носа. Наконец, ГКС участвуют в ремоделировании ткани, уменьшении размера полипов. Это связано с тем, что строма носовых полипов содержит обильный инфильтрат воспалительных клеток, увеличенное количество фибробластов и увеличенное отложение внеклеточного матрикса. Для проявления геномного ядерного влияния требуется от 30 мин до нескольких часов.

Ряд эффектов глюкокортикоидов не может быть объяснен геномными механизмами, экспрессией генов (например, быстрое ингибирование глюкокортикоидами секреции адренокортикотропного гормона, повышение проницаемости мембран, усиление транспорта глюкозы и аминокислот, освобождение лизосомальных ферментов, сдвиги энергетике митохондрий и др.). Перечисленные события развиваются очень быстро и относятся к внегеномным эффектам ГКС.

Внегеномные эффекты могут быть опосредованы взаимодействием с обнаруженными в некоторых клетках рецепторами глюкокортикоидов на плазматической мембране, способностью комплексов «гормон–рецептор» непосредственно связываться с другими универсальными транскрипционными факторами – активирующим протеином 1, ядерным фактором каппа-би (NF- κ B), белком, связывающим циклический

Рис. 2. Алгоритм ступенчатой терапии у леченых пациентов с использованием ВАШ (подростки и взрослые) [3]

аденозинмонофосфат-чувствительный элемент ДНК, которые активируются в результате действия на клетки медиаторов воспаления, оксидантов и вирусов.

Кроме того, недавно открыт еще один механизм действия глюкокортикоидов, связанный с влиянием на транскрипционную активацию цитоплазматического ингибитора NF- κ B – I κ Ba.

Механизм негеномного действия ГКС заключается в связывании на плазматической мембране клетки со специфическими рецепторами и активации каскадных реакций систем вторичных посредников, например фосфолипазы С, инозитол-3-фосфата, ионизированного Ca²⁺, протеинкиназы С. Под влиянием стероидных гормонов в клетке может увеличиваться содержание циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата (внегеномный эффект).

Полагают, что эффекты ГКС могут реализовываться на разных уровнях в зависимости от дозы. Например, при низких концентрациях глюкокортикоидов (>10–12 моль/л) проявляются геномные эффекты, при высоких – внегеномные [29, 31].

Благодаря уникальным фармакотерапевтическим характеристикам ГКС оказывают универсальный эффект на острое и хроническое воспаление. При остром воспалении происходит торможение активации клеток, уменьшение их взаимодействия, уменьшение проницаемости сосудов; при хроническом воспалении наблюдается уменьшение количества воспалительных и тучных клеток, уменьшение количества гранулоцитов, торможение повреждения эпителия. Таким образом, ИнГКС напрямую действуют на патофизиологические механизмы воспаления при ринитах, РС.

Многие клинические исследования и метаанализы убедительно демонстрируют, что помимо того что ИнГКС безопасны и хорошо переносятся, они более эффективны, чем другие фармакологические агенты (включая пероральные и интраназальные антигистаминные препараты – АГП), в отношении всего спектра симптомов ринитов, включая ринорею и заложенность носа.

Практические аспекты применения отдельных ИнГКС

На фармацевтическом рынке России ИнГКС представлены препаратами БД, будесонида, ФП, флутиказона фуората (ФФ) и мометазона фуората (МФ). Все они обладают противовоспалительным, иммуносупрессивным, сосудосуживающим, антипролиферативным эффектами.

Каковы современные требования к топическим стероидам? Они должны обладать высокой эффективностью, доказанной в исследованиях, отвечающих стандартам доказательной медицины (многоцентровые рандомизированные клинические исследования, соответствующие стандартам GCP); иметь разнообразные лекарственные формы для местного применения, необходимые для достижения эффекта на разных стадиях воспалительного процесса; быть безопасными (низкая всасываемость, минимум побочных эффектов, использование в любом возрасте, возможность длительного использования); быть удобными в применении (использование 1 раз в сутки, отсутствие запаха, неприятного послевкусия).

Эволюция создания новых форм ИнГКС шла по пути повышения топической активности, уменьшения риска системных эффектов, повышения комплаентности, удобства дозирования, расширения показаний по их применению при разных фенотипах ринитов, РС [13].

Эффективность ИнГКС зависит от высокой топической активности, высокой аффинности к рецепторам, высокой селективности, длительного персистирования в тканях. Низкая вероятность развития системных побочных эффектов связана с минимальной биодоступностью, отсутствием активных метаболитов. Высокая комплаентность

и удобство дозирования повышают приверженность лечению, что также усиливает их терапевтическое воздействие.

На симпозиуме EUFOREA (The European Forum for Allergy and Airway Diseases), состоявшемся во время Европейского форума по исследованиям ринологии в Брюсселе (9–10 ноября 2017 г., <https://www.rhinologyresearch.eu/>), обсуждались новые пути и терапевтические подходы при АР. Ключевым компонентом в понимании проблем АР было осознание значительного несоответствия между тем, как врачи инструктируют пациентов с АР управлять своим заболеванием, и тем, что пациенты с АР фактически делают в реальной жизни, игнорируя ИнГКС [32].

В последние годы ситуация меняется. Согласно текущему уровню знаний местные ИнГКС используются при следующих заболеваниях ВДП с различными воспалительными механизмами: АР, НАР, особенно НАР с эозинофильным синдромом (NARES), ОРС, ХРС с назальными полипами и без них, аденоидная гипертрофия и ринит при бронхиальной астме. В их лечении должны использоваться ИнГКС с минимальной биодоступностью.

Современная фармакотерапия ринитов, рекомендованная международными согласительными документами, является высокоэффективной, безопасной и имеет четкий алгоритм действий, соблюдение которого может позволить избежать проблем в ведении пациентов. Анализ безопасности применения ИнГКС в клинической практике позволил с 2013 г. использовать спреи с кортикостероидами для интраназального введения в качестве безрецептурных препаратов. С учетом этого клиницисты и пациенты должны быть в курсе рисков и безопасности ИнГКС.

В качестве примера можно рассмотреть ФП – эффективный ИнГКС 1-й линии терапии АР, имеющий клинический опыт применения в мире более 20 лет [33]. Согласно справочнику Государственного реестра лекарственных средств (<https://minzdrav.gov.ru/opedata/7707778246-grls/visual>) по состоянию на февраль 2020 г. ФП переведен в безрецептурный статус в 2015 г. Таким образом ФП (торговое наименование Фликсоназе) стал первым ИнГКС для лечения симптомов АР, одобренным для безрецептурного отпуска.

Отметим первоначально такие характеристики ФП, которые следует учитывать при выборе ИнГКС: фармакодинамические (сродство к ГКС-рецепторам), физико-химические (липофильность) и фармакокинетические свойства (системная биодоступность), а также степень их изученности в адекватных клинических исследованиях.

Рассматривая сродство ФП к ГКС-рецепторам, следует отметить, что ФП в 3, 300 и 1000 раз липофильнее, чем БД, будесонид и триамцинолона ацетонид соответственно. ФП имеет абсолютное сродство (KD) к глюкокортикоидным рецепторам 0,5 нмоль/л и относительное сродство к рецепторам – в 1,5 раза выше, чем беклометазон-17-монопропионат и МФ, в 3 раза выше, чем будесонид, и в 20 раз и несколько выше, чем флунизол и триамцинолона ацетонид. ФП обладает высокой селективностью в отношении рецептора глюкокортикоидов, с небольшой активностью или отсутствием активности в отношении других рецепторов стероидов. ФП более эффективен, чем БД, будесонид, триамцинолона ацетонид и МФ, в подавлении миграции и пролиферации Т-клеток человека, подавлении цитокинов CD4+ Т-клеток и высвобождении базофильного гистамина, ослаблении экспрессии молекул адгезии, стимуляции апоптоза воспалительных клеток и индукции клеточного апоптоза, высвобождении антипротеаз. Таким образом, ФП имеет хороший фармакологический профиль для местного стероида с повышенной внутренней активностью глюкокортикоидов и сильной противовоспалительной активностью [34].

Важной характеристикой ФП является его системная биодоступность. В настоящее время минимальная биодоступность установлена у таких зарегистрированных в России ИнГКС, как ФП, ФФ, МФ. Сравнивая скорость

системной абсорбции более старых кортикостероидов (флунизолида, БД, триамцинолона ацетонида и будесонида), биодоступность которых находится в диапазоне 34–49%, с более новыми формулами ИнГКС, биодоступность которых составляет менее 0,5%, можно отметить, что при интраназальном введении МФ имеет сопоставимую системную биодоступность с таковой ФП (средняя площадь плазмы под кривой 123 пмоль/ч/л против 112 пмоль/ч/л соответственно) [35, 36].

Относительно новые фуруатные соединения (флутиказона, мометазона) и ФП благодаря боковым цепям фуруатного и пропионатного эфира имеют высокую липофильность, что может способствовать их абсорбции через слизистую носа и захвату через фосфолипидные клеточные мембраны. Эти соединения легко абсорбируются слизистыми оболочками носа, эпителием и фосфолипидами клеточных мембран. Это минимизирует их общее действие и максимизирует локальное действие [36].

Низкая системная экспозиция ИнГКС обусловлена не только плохой абсорбцией, но и быстрым практически полным метаболизмом при первичном прохождении через печень. Это обеспечивает в целом короткий период полувыведения ИнГКС, однако продолжительность может варьировать у разных препаратов [34].

В начале 1990-х годов проведены многочисленные исследования, соответствующие критериям доказательной медицины, которые позволили сделать важный вывод: ФП эффективен для уменьшения назальных симптомов при АР в ранней и поздней фазах. Местное лечение кортикостероидами уменьшает количество воспалительных клеток в слизистой оболочке носа [37, 38].

Первоначальные исследования ФП проведены у больных с тяжелым амброзийным АР, они были нацелены на оценку эффективности разных доз и кратности применения интраназального ФП. В 4-недельном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах с участием 416 взрослых доказана эффективность применения разных схем назначения ФП (200 мкг ФП 1 раз в день и 100 мкг ФП 2 раза в день) по сравнению с плацебо. В обеих группах, получавших ФП, было большее количество дней без симптомов ($p < 0,01$), более низкий средний балл симптомов ($p < 0,01$) и большее количество дней, в течение которых не требовались лекарства для экстренной помощи ($p < 0,001$). Между двумя группами ФП не было обнаружено значительных различий по отдельным симптомам, за исключением того, что те, кто принимали дозу 2 раза в день, использовали меньше АГП ($p < 0,01$) и имели большее количество дней без лекарств для экстренной помощи ($p < 0,05$). Неблагоприятные события были сопоставимы между двумя лечебными группами и группой плацебо. Эти результаты показали, что местное интраназальное введение ФП 200 мкг 1 раз в день или 100 мкг 2 раза в день является эффективным и хорошо переносимым [39].

В 6 сравнительных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях с параллельными группами эффективность оценивалась путем оценки пациентом и клиницистом отдельных назальных симптомов и общего ответа на терапию. Было установлено превосходство ФП (200 мкг 1 раз в день) над пероральными АГП, в том числе лоратадином [40].

Изучение клинической эффективности ФП показало лучший или равный эффект ФП по сравнению с назальным спреем БД при поллинозе. Ни в одном из этих сравнительных исследований не было отмечено значительных побочных эффектов, включая влияние на концентрацию кортизола в плазме [41].

В сравнительных клинических исследованиях ИнГКС не было получено статистически значимой разницы влияния на симптомы АР, качество сна и качество жизни между ФП, МФ и МФ [42].

Поскольку при АР важную роль наряду с назальными симптомами играют изменения со стороны глаз, стали более пристально изучаться эффекты ИнГКС в отношении глазных симптомов [43]. В 1998 г. опубликован метаанализ 11 рандомизированных контролируемых исследований, проводившихся в 1985–1996 гг., с целью сравнения влияния пероральных АГП и ИнГКС на глазные симптомы. Данный анализ не засвидетельствовал статистически значимой разницы между двумя видами лечения (было выявлено лишь незначительное преимущество ИнГКС), т.е. эффективность интраназальных ГКС в облегчении глазных симптомов аналогична таковой у пероральных АГП, а зачастую и превышает ее [44].

ФП уменьшает чиханье, зуд в носу, насморк, заложенность носа, неприятные ощущения в области придаточных пазух и ощущение давления вокруг носа и, кроме того, облегчает глазные симптомы, связанные с АР.

Результаты метаанализа 35 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований ИнГКС при сезонном АР, где в качестве одного из аспектов оценивались и аллергические симптомы со стороны глаз, продемонстрировали, что сведения об эффекте ИнГКС, полученные в различных исследованиях, противоречат друг другу [45, 46].

В некоторых исследованиях было засвидетельствовано, что назальный спрей ФП купирует глазные аллергические симптомы [47, 48], а опубликованный в 2020 г. метаанализ сводных данных из 8 рандомизированных двойных или одинарных слепых исследований, оценивающих среднее изменение общих или индивидуальных (слезотечение, покраснение и зуд) глазных симптомов, подтвердил значимость ИнГКС [48].

Во всех клинических исследованиях по оценке эффективности ФП при АР оценивалась и его безопасность. Результаты всех исследований свидетельствовали об отсутствии влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, уровень кортизола в крови. Даже при длительном (в течение 1 г) лечении круглогодичного АР между детьми, получавшими водный назальный спрей ФП, и детьми, получавшими плацебо-носитель, зарегистрирована эквивалентная скорость роста в течение всего года лечения. Дети в обеих группах лечения имели одинаковое увеличение роста за тот же период [49].

ИнГКС не только остаются предпочтительной монотерапией для АР, но дополнительные исследования подтверждают необходимость их назначения при НАР (лекарственно-индуцированных системным применением нестероидных противовоспалительных препаратов, агонистов адренорецепторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антидепрессантов), некоторых профессиональных ринитах, идиопатических фенотипах [16, 50–53].

К числу рекомендуемых Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США и Европейским агентством лекарственных средств для лечения НАР ИнГКС относится и ФП. Его универсальный эффект воздействия на острое и хроническое воспаление позволяет рассматривать его как лекарство-блокбастер. Генерические препараты ФП также продемонстрировали свою эффективность и безопасность [54].

После публикации EPOS 2020 (обновленных данных для интегрированных путей лечения РС и назальных полипов) и новых версий федеральных клинических рекомендаций специалисты получили строгие рекомендации по использованию ИнГКС для лечения ОРС [13, 20, 55].

Результаты метаанализа подтвердили, что при ОРС, подтвержденном рентгенологически или эндоскопически, доказательная база позволяет рекомендовать ИнГКС в качестве монотерапии или адыювантной терапии в дополнение к антибиотикам.

Несмотря на различия физико-химических, фармакодинамических и фармакокинетических свойств топических

глюкокортикоидов, в большинстве сравнительных клинических исследований не удалось продемонстрировать терапевтических преимуществ одних препаратов над другими. Согласно результатам метаанализа все топические кортикостероиды во всех лекарственных формах для интраназального введения являются эффективными и безопасными средствами, значительно улучшающими качество жизни пациентов [56–58].

Таким образом, ИнГКС являются абсолютно необходимым компонентом лечения АР, НАР, ОРС, ХРС, а высокая безопасность обеспечивает возможность их применения в особо уязвимых группах: у детей [59], беременных и лиц пожилого возраста [60–63].

В последнее время появляются новые комбинации с ИнГКС, но монотерапия детально изученным ФП не теряет своей актуальности. На его основе создаются новые комбинации для интраназального применения, которые могут удовлетворить потребности и ожидания пациентов [64–66].

Заключение

Таким образом, согласно текущему уровню знаний ИнГКС используются при следующих заболеваниях ВДП с различными воспалительными механизмами: АР, НАР, особенно НАР с эозинофильным синдромом, ОРС, ХРС с назальными полипами и без них, аденоидная гипертрофия и ринит при бронхиальной астме [67].

Интраназальные кортикостероиды остаются предпочтительной монотерапией для среднетяжелых/тяжелых ринитов. К хорошо известным ИнГКС, отвечающим критериям высокой эффективности и безопасности, следует отнести назальный спрей ФП, который разрешен для безрецептурного отпуска.

Технические характеристики препаратов (способы доставки, обеспечивающие корректную инсuffляцию, вкусовые сенсорные особенности спреев – послевкусие, запах, вытекание из носа, стекание по задней стенке глотки) являются дополнительным фактором приверженности терапии [68–70].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):108–352. DOI:10.1002/alf.22073
- Bousquet J, Schunemann HJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70–80.e3. DOI:10.1016/j.jaci.2019.06.049
- Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367–74. DOI:10.1016/j.jaci.2016.03.025
- Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, et al. MASK study group. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367–74.e2. DOI:10.1016/j.jaci.2016.03.025
- Fokkens W, Lund V, Hopkins HP, et al. EPOS2020: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. S29):1–464.
- Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. Ed. CA Akdis, PW Hellings, I Agache, et al. Zurich, Switzerland: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2015.
- Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–94. DOI:10.1111/all.12573
- Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–8. DOI:10.1016/j.jaci.2017.03.050
- Аллергический ринит. Федеральные клинические рекомендации. *Российский аллергологический журнал*. 2018;4:43–53 [Allergic rhinitis. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskii allergologicheskii zhurnal. 2018;4:43–53 (in Russian)].
- Аллергический ринит. Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов; Союз педиатров России. 2021. Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy>. Ссылка активна на 11.08.2021 [Allergic rhinitis. Clinical guidelines. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; National Medical Association of Otorhinolaryngologists; Union of Pediatricians of Russia. 2021. Available at: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy>. Accessed: 11.08.2021 (in Russian)].
- Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В., и др. Многоликий ринит: современный взгляд на диагностику и алгоритм лечения. *Лечащий врач*. 2018;4:7–18 [Astaf'eva NG, Kobzev DYu, Gamova IV, et al. Mnogolikiy rinit: sovremennyy vzgliad na diagnostiku i algoritm lecheniya. *Lechashchii vrach*. 2018;4:7–18 (in Russian)].
- Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy*. 2015;70:1372–92.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. S29):1–464. DOI:10.4193/Rhin20.600
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl. 86):8–160. DOI:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
- Settipane RA, Kaliner MA. Nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(Suppl. 1):S48–51.
- Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72(11):1657–65. DOI:10.1111/all.13200
- Poddighé D, Gelardi M, Licari A, et al. Non-allergic rhinitis in children: Epidemiological aspects, pathological features, diagnostic methodology and clinical management. *World J Methodol*. 2016;6(4):200–13. DOI:10.5662/wjm.v6.i4.200
- Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В., и др. Аллергические и неаллергические риниты: сравнительная характеристика (часть 1). *Лечащий врач*. 2013;4:10–2 [Astaf'eva NG, Udovichenko EN, Gamova IV, et al. Allergicheskie i neallergicheskie rinity: sravnitel'naya kharakteristika (chast' 1). *Lechashchii vrach*. 2013;4:10–2 (in Russian)].
- Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., и др. Эпидемиология хронических риносинуситов. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;3:152. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28891>. Ссылка активна на 09.08.2021 [Shamkina PA, Krivopalov AA, Ryzantsev SV, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2019;3:152. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28891>. Accessed: 09.08.2021 (in Russian)].
- Острый риносинусит: клинические рекомендации. Под ред. А.С. Лопатина. М., 2017 [Acute rhinosinusitis: clinical guidelines. Ed. AS Lopatin. Moscow, 2017 (in Russian)].
- Тюфиллин Д.С., Деев И.А., Кобыкова О.С., и др. Контроль аллергического ринита: современные инструменты оценки. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(2):262–71 [Tiufilelin DS, Deev IA, Kobiakova OS, et al. Kontrol' allergicheskogo rinita: sovremennye instrumenty otsenki. *Biulleten' sibirskoi meditsiny*. 2019;18(2):262–71 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2019-2-262–273
- Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–94. DOI:10.1111/all.12573
- Hellings PW, Muraro A, Fokkens W, et al. A common language to assess allergic rhinitis control: results from a survey conducted during EAACI 2013 Congress. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:36. DOI:10.1186/s13601-015-0080-9
- Клинические рекомендации. Аллергический ринит. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов; Союз педиатров России. 2021. Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy>. Ссылка активна на 11.08.2021 [Clinical guidelines. Allergic rhinitis. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; National Medical Association of Otorhinolaryngologists; Union of Pediatricians of Russia. 2021. Available at: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy>. Accessed: 11.08.2021 (in Russian)].
- Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–8. DOI:10.1016/j.jaci.2017.03.050
- Pfaar O, Klimek L, Gerth van Wijk R. Clinically relevant outcome measures for new pharmacotherapy, allergen avoidance and immunotherapy trials in allergic rhinoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(3):197–203. DOI:10.1097/ACI.0000000000000164
- Hellings PW, Muraro A, Fokkens W, et al. A common language to assess allergic rhinitis control: results from a survey conducted during EAACI 2013 Congress. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:36. DOI:10.1186/s13601-015-0080-9
- Хайтов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Чучалин А.Г., и др. ARIA 2016: Современные направления оказания медицинской помощи больным аллергическим ринитом в свете требований прецизионной медицины. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(3):46–54 [Khaitov MR, Namazova-Baranova LS, Chuchalin AG, et al. Sovremennye napravleniia okazaniia meditsinskoi pomoshchi bol'nym allergicheskim rinitom v svete trebovaniy pretsizionnoi meditsiny. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal*. 2017;14(3):46–54 (in Russian)]. DOI:10.36691/RJA312
- Hox V, Lourijens E, Jordens A, et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2020;10.1. DOI:10.1186/s13601-019-0303-6. Erratum in: *Clin Transl Allergy*. 2020;10:38. PMID: 31908763; PMCID: PMC6941282.
- Mygind N. Local effect of intranasal beclomethasone dipropionate aerosol in hay fever. *Br Med J*. 1973;4(5890):464–6. DOI:10.1136/bmj.4.5890.464
- Samoliński B, Nowicka A, Wojas O, et al. Intranasal glucocorticosteroids – not only in allergic rhinitis in the 40th anniversary of intranasal glucocorticosteroids' introduction. *Otolaryngol Pol*. 2014;68(2):51–64. DOI:10.1016/j.otpol.2013.12.003

32. Bachert C, Bousquet J, Hellings P. Rapid onset of action and reduced nasal hyperactivity: new targets in allergic rhinitis management. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:25. DOI:10.1186/s13601-018-0210-2
33. Van As A, Bronsky E, Grossman J, et al. Dose tolerance study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy*. 1991;67(2 Pt. 1):156-62.
34. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(4 Pt. 2):S434-9. DOI:10.1016/s0091-6749(98)70155-1
35. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy*. 2008;63(10):1292-300. DOI:10.1111/j.1398-9995.2008.01750.x
36. Crim C, Pierre LN, Daley-Yates PT. A review of the pharmacology and pharmacokinetics of inhaled fluticasone propionate and mometasone furoate. *Clin Ther*. 2001;23(9):1339-54. DOI:10.1016/s0149-2918(01)80113-2
37. Bousquet J, Chanal I, Alquié MC, et al. Prevention of pollen rhinitis symptoms: comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and disodium chromoglicate aqueous nasal spray. *Allergy*. 1993;48(5):327-33. DOI:10.1111/j.1398-9995.1993.tb02401.x
38. Vervloet D, Defougeres JK, Charpin D. Fluticasone propionate aqueous nasal spray versus cetirizine in seasonal rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89:304.
39. Dolovich J, Wong AG, Chodirker WB, et al. Multicenter trial of fluticasone propionate aqueous nasal spray in ragweed allergic rhinitis. *Ann Allergy*. 1994;73(2):147-53. PMID: 8067598.
40. Géhanho P, Desfougeres JL. Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with oral loratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 1997;52(4):445-50. DOI:10.1111/j.1398-9995.1997.tb01027.x
41. Storms WW. Treatment of seasonal allergic rhinitis with fluticasone propionate aqueous nasal spray: review of comparator studies. *Allergy*. 1995;50(23 Suppl.):25-9. DOI:10.1111/j.1398-9995.1995.tb02738.x
42. Small M, Piercy J, Demoly P, Marsden H. Burden of illness and quality of life in patients being treated for seasonal allergic rhinitis: a cohort survey. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):33. DOI:10.1186/2045-7022-3-33
43. DeWester J, Philpot EE, Westlund RE, et al. The efficacy of intranasal fluticasone propionate in the relief of ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24:331-7.
44. Berstein DI, Levy AL, Hamperl FC, et al. Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:952-7.
45. Лопатин А.С. Кортикостероидная терапия в лечении заболеваний носа и околоносовых пазух: исторические аспекты. *Consilium Medicum*. 2004;6(4):280-3 [Lopatin AS. Kortikosteroidnaya terapiya v lechenii zabolevaniy nosa i okolonosovykh pazukh: istoricheskie aspekty. *Consilium Medicum*. 2004;6(4):280-3 (in Russian)].
46. Keith PK, Scadding GK. Are intranasal corticosteroids all equally consistent in managing ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis? *Curr Med Res Opin*. 2009;25(8):2021-41. DOI:10.1185/03007990903094106
47. Ciprandi G, Canonica WG, Grosclaude M, et al. Effects of budesonide and fluticasone propionate in a placebocontrolled study on symptoms and quality of life in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 2002;57:586-91.
48. Bielory L, Gross GN, Letierie A, et al. Ocular symptoms improvement from intranasal triamcinolone compared with placebo and intranasal fluticasone propionate: A meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(6):616-21.e3. DOI:10.1016/j.ana.2020.01.012.
49. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc*. 2002;23(6):407-13.
50. Settapan RA, Kaliner MA. Chapter 14: Nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(Suppl. 1):S48-51.
51. Kaliner MA. Nonallergic rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis). *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(3):441-55.
52. Singh U, Bernstein JA, Haar L, et al. Azelastine desensitization of transient receptor potential vanilloid 1: a potential mechanism explaining its therapeutic effect in nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:215-24.
53. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Кобзев Д.Ю., и др. Нестероидные противовоспалительные препараты как причина обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение (ч. 2). *Лечащий врач*. 2016;5:82-8 [Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty kak prichina obostreniya astmy i drugih respiratornykh zabolevaniy: diagnostika i lechenie (ch. 2). *Lechashchii vrach*. 2016;5:82-8 (in Russian)].
54. Astafeva N, Kobzev D, Gamova I, et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate and its generic among patients with nonallergic rhinopathy. *Allergy*. 2012;67 (Suppl. 96).
55. Резолюция совета экспертов «Актуализация клинических рекомендаций по острому риносинуситу и адаптация их к EPOS 2020». Режим доступа: <https://egispro.ru/wp-content/uploads/2020/12/rezolyucziya-soveta-eksper.pdf>. Ссылка активна на 11.08.2021 [Resolution of the Expert Council "Updating clinical guidelines for acute rhinosinusitis and adapting them to EPOS 2020". Available at: <https://egispro.ru/wp-content/uploads/2020/12/rezolyucziya-soveta-eksper.pdf>. Accessed: 11.08.2021 (in Russian)].
56. Crawford B, Stanford R, Wong AY, et al. Development of a questionnaire to assess experience and preference of intranasal corticosteroids in patients with allergic rhinitis. *J Asthma Allergy*. 2011;2:119-26.
57. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, et al. ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):25. DOI:10.1186/1939-4551-7-25
58. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1479-90. DOI:10.1016/j.jaci.2013.02.036
59. Grossman J, Banov C, Bronsky EA, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray is safe and effective for children with seasonal allergic rhinitis. *Pediatrics*. 1993;92(4):594-9.
60. Ridolo E, Caminati M, Martignago I, et al. Allergic rhinitis: pharmacotherapy in pregnancy and old age. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(8):1081-9. DOI:10.1080/17512433.2016.1189324
61. Bozek A. Pharmacological Management of Allergic Rhinitis in the Elderly. *Drugs Aging*. 2017;34(1):21-8. DOI:10.1007/s40266-016-0425-7
62. Remien K, Bowman A. Fluticasone. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. PMID: 31194318.
63. McDonnell J, Weller K, Pien LC. Safety of Intranasal Steroids: an Updated Perspective. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(11):69. DOI:10.1007/s11882-020-00960-2
64. Berger W, Sher E, Gawchik S, Fineman S. Safety of a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in children: A randomized clinical trial. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(2):110-6. DOI:10.2500/aap.2018.39.4116
65. Ilyina NI, Edin AS, Astafeva NG, et al. Efficacy of a Novel Intranasal Formulation of Azelastine Hydrochloride and Fluticasone Propionate, Delivered in a Single Spray, for the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis: Results from Russia. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178(3):255-63. DOI:10.1159/000494507
66. Klimek L, Berger WE, Bousquet J, et al. MP-AzeFlu in Moderate-to-Severe Allergic Rhinitis: A Literature Review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;1-10. DOI:10.1159/000516417
67. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):721-67. DOI:10.1016/j.jaci.2020.07.007
68. Du K, Qing H, Zheng M, et al. Intranasal antihistamine is superior to oral H₁ antihistamine as an add-on therapy to intranasal corticosteroid for treating allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(5):589-96.e3. DOI:10.1016/j.ana.2020.06.038
69. Bousquet J, Schunemann H, Togias A, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:70-80.
70. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(3):213-739. DOI:10.1002/alr.22741

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Обзор опыта применения растительных препаратов для лечения острого риносинусита с позиции доказательной медицины*

К. Бахерт✉

Университетская больница Гента, Гент, Бельгия

Аннотация

Общие сведения. Чрезмерное необоснованное использование антибиотиков, в том числе для лечения неосложненного острого риносинусита (ОРС), способствовало появлению резистентных к антибиотикам штаммов бактерий и привело к необходимости внедрения альтернативных методов лечения. В обзоре представлена оценка качества доказательств применения фитотерапии при ОРС с целью определения ее позиции среди других методов лечения и будущих направлений исследований. В базе данных MEDLINE был произведен поиск рандомизированных контролируемых исследований с применением Синупрета, экстракта *Pelargonium sidoides* (пеларгония), *Cyclamen europaeum* (цикламен), цинеола и ГелоМиртола. Был также произведен поиск результатов исследований применения назального спрея с N-ацетилцистеином и мометазона фууроатом (МФ) с целью сравнения эффективности растительных препаратов с данными традиционными средствами, показанными при ОРС.

Основное содержание. Наиболее убедительными были доказательства для Синупрета, за которым следовал экстракт *Pelargonium sidoides*. Их использование при ОРС обосновано двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями, демонстрирующими как клиническую эффективность, так и безопасность. Сравнения с традиционными методами лечения, такими как глюкокортикостероиды для местного применения, найдены только для Синупрета и показали сопоставимую эффективность, но на небольшой группе пациентов.

Для других растительных препаратов сводный уровень достоверности доказательств был низким. В результате поиска были найдены два небольших плацебо-контролируемых рандомизированных исследования с применением назального спрея цикламена. В двух исследованиях не было возможности сделать выводы о безопасности и эффективности назального спрея цикламена и сообщалось об отсутствии эффективности цикламена в отношении уменьшения выраженности симптомов. Найдено только одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для ГелоМиртола и цинеола. Упомянутые исследования указывали на уменьшение выраженности симптомов ОРС при использовании этих двух препаратов, но для подтверждения полученных результатов необходимы повторные более крупные исследования.

Исследования, в которых непосредственно сравнивали растительные препараты, немногочисленны; в одном рандомизированном исследовании цинеол сравнивали с Синупретом, однако результаты требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

Исследования применения N-ацетилцистеина ограничиваются небольшими клиническими исследованиями, в то время как использование назального спрея МФ подтверждено результатами, сопоставимыми по доказательной силе с результатами по Синупрету для соответствующих показаний.

Выводы. Доступны современные исследования, демонстрирующие эффективность и безопасность растительных препаратов для лечения ОРС. Учитывая, что доказательства для Синупрета являются наиболее убедительными и сопоставимы с доказательствами для широко доступного кортикостероида для местного применения, МФ, Синупрет® можно рассматривать для лечения неосложненного ОРС.

Ключевые слова: острый риносинусит, растительный лекарственный препарат, фитотерапия, традиционное лечение, антибиотики

Для цитирования: Бахерт К. Обзор опыта применения растительных препаратов для лечения острого риносинусита с позиции доказательной медицины. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 430–440. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.200988

REVIEW

Review of the experience of using herbal drugs for the treatment of acute rhinosinusitis from the standpoint of evidence-based medicine

Claus Bachert✉

University Hospital Ghent, Ghent, Belgium

Abstract

General background. The overuse of antibiotics, including for the treatment of uncomplicated acute rhinosinusitis (ARS), has contributed to the emergence of antibiotic-resistant bacterial strains and has led to the need for alternative therapies. The review provides an assessment of the quality of evidence for the use of phytotherapy in ARS in order to determine its position among other therapies and future directions of research. The MEDLINE database was searched for randomized controlled studies of Sinupret®, *Pelargonium sidoides* extract (pelargonium), *Cyclamen europaeum* (cyclamen), cineole and GeloMyrtol®. We also searched for results from studies of a nasal spray with N-acetylcysteine and mometasone furoate (MF) in order to compare the effectiveness of herbal preparations with these traditional agents indicated for ARS.

Main content. The strongest evidence was obtained for Sinupret®, followed by *Pelargonium sidoides* extract. Their use for treatment of ARS is supported by double-blind, placebo-controlled studies demonstrating both clinical efficacy and safety. Comparisons with traditional treatments such as topical glucocorticosteroids were found only for Sinupret® and they showed comparable efficacy, but in a small group of patients.

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Бахерт Клаус** – профессор, глава лаборатории исследования верхних дыхательных путей (URL) Университетской больницы Гента. Является одним из составителей рекомендаций EPOS и ARIA по ведению пациентов с синуситами и ринитами. E-mail: Claus.Bachert@UGent.be

✉ **Claus Bachert** – Professor, Chief of Clinics and Head of the Upper Airways Research Laboratory at the Ghent University Hospital, Ghent, Belgium. He contributes to the generation of the EPOS and ARIA guidelines for sinusitis and rhinitis. E-mail: Claus.Bachert@UGent.be

*Статья публикуется на основании лицензии в соответствии с правилами Международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0. Bachert *Clinical Phytoscience* (2020) 6:85. <https://doi.org/10.1186/s40816-020-00231-7>

For other herbal drugs, the pooled level of evidence was low. The search identified 2 small, placebo-controlled, randomized studies of cyclamen nasal spray. In two studies, it was impossible to make conclusions about the safety and efficacy of cyclamen nasal spray and reported no efficacy of cyclamen in reducing symptoms. We found only one randomized placebo-controlled study of GeloMyrtol® and cineol. The mentioned studies have showed a reduction in ARS symptoms with these two drugs, but larger studies are needed to confirm these findings.

There are few studies that directly compared herbal drugs. In one randomized study, cineol was compared with Sinupret®, but the results need to be confirmed in further studies.

Studies of N-acetylcysteine are limited to small clinical trials, while the use of MF nasal spray has been confirmed with results comparable in evidence to Sinupret® for the respective indications.

Conclusions. There are modern studies that demonstrate the efficacy and safety of herbal drugs for ARS treatment. Given that the evidence for Sinupret® is the strongest and comparable to that for the widely available topical corticosteroid, MF, Sinupret could be considered for the treatment of uncomplicated ARS.

Keywords: acute rhinosinusitis, herbal medicine, herbal drug, traditional treatment, antibiotics

For citation: Bachert C. Review of the experience of using herbal drugs for the treatment of acute rhinosinusitis from the standpoint of evidence-based medicine. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (9): 430–440. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.200988

Введение

Острый риносинусит (ОРС), распространенная инфекция верхних дыхательных путей, оказывает существенное влияние на качество жизни и приводит к высоким социально-экономическим издержкам [1, 2]. Рекомендации по лечению ОРС ясны. Европейский согласительный документ по РС и назальным полипам (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps – EPOS) от 2012 г. рекомендует использовать антибиотики только при синусите бактериального происхождения [1], а Международное консенсусное заявление по аллергии и ринологии: риносинусит (International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis – ICAR: RS) рекомендует использовать консервативный подход к применению антибиотиков на том основании, что ОРС даже бактериального происхождения имеет высокую скорость самопроизвольного разрешения [3]. В случае острого вирусного РС (ОВРС) рекомендации поддерживают использование стероидов местного применения, антигистаминных препаратов и ипратропия бромид (уровень достоверности доказательств Ia), аспирина/нестероидных противовоспалительных препаратов (уровень достоверности доказательств Ib) и препаратов растительного происхождения (уровень достоверности доказательств Ib). Однако системные стероиды рекомендованы только при осложненном синусите [3]. Несмотря на существование указанных рекомендаций по применению антибиотиков, ОРС часто лечат ими, что способствует глобальному появлению устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий [4]. Одним из вариантов решения проблемы чрезмерного использования антибиотиков в этой ситуации является определение альтернативных методов лечения РС, которые позволяют вылечить инфекцию и контролировать симптомы.

Растительные препараты впервые вызвали интерес врачей в 1990-х годах, и с тех пор проводятся различные исследования растительных препаратов [5]. До 1990-х годов доказательства использования растительных препаратов для лечения ОРС были в основном субъективными. Однако за последние 20 лет проведены рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) РС с применением ряда растительных препаратов [6–8].

Цель обзора – оценка уровня и качества доказательств лечения ОРС с помощью растительных препаратов и анализ их положения в контексте других методов лечения. В этой связи мы выбрали 5 растительных препаратов, для которых были получены доказательства высокого уровня по крайней мере в одном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием примерно 100 или более пациентов либо в сравнении с плацебо, либо в сравнении с другим активным лечением: Синупрет®, экстракты *Pelargonium sidoides*, *Cyclamen europaeum* (цикламен), цинеол и ГелоМиртол форте®. Для обеспечения контекста для этих данных мы сравнили убедительность доказательств использования растительных препаратов с убедительностью доказательств для 2 синтетических препаратов, которые в насто-

ящее время показаны для лечения ОРС: N-ацетилцистеина и мометазона фуората (МФ). Еще одна цель состояла в том, чтобы выявить существующие пробелы в знаниях и направления для будущих исследований растительных препаратов для лечения ОРС.

В январе 2019 г. в базе данных MEDLINE был произведен поиск исследований препаратов Синупрет®, экстрактов *Pelargonium sidoides*, цикламена, цинеола, ГелоМиртола, N-ацетилцистеина и МФ, которые были охарактеризованы как надлежащим образом спланированные двойные слепые РКИ. Мы не рассматривали *Petasites hybridus* (белокопытник), Аллер-7 или китайские растительные препараты для лечения аллергического ринита, поскольку их оценка была выполнена ранее, а результаты опубликованы R. Guo и соавт. [6].

Структура поисковой строки была: «острый риносинусит», или «острый ринит», или «острый синусит» и «(название препарата)». Поиск был направлен на выявление РКИ, однако, когда таковых найдено не было, были включены другие типы исследований.

Синупрет®

Синупрет® применяется для лечения синусита с 1934 г. [9]. Это растительный препарат, содержащий смесь *Gentianae radix*, *Primulae flos cum calycibus*, *Sambuci flos*, *Rumicis herba* и *Verbenae herba* [10]. Доклинические исследования показывают, что Синупрет® оказывает благоприятное воздействие на ОРС благодаря своим противовирусным, муколитическим, противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствам [11]. Синупрет® доступен с низкой (BNO 101) и высокой (BNO 1016) дозой активного вещества [12, 13]. При поиске литературы были обнаружены три клинических исследования, объединенный анализ двух клинических исследований и нерандомизированное исследование Синупрета при ОРС. В табл. 1 обобщены клинические данные по Синупрету.

Синупрет® в сравнении с плацебо

N. Neubauer и соавт. провели исследование эффективности и токсичности Синупрета (BNO 101) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [9]. В нем приняли участие 160 пациентов с диагнозом острого бактериального РС – ОБРС (n=81 в группе Синупрета и n=79 в группе плацебо). Синупрет® или плацебо принимали в виде 2 таблеток, покрытых сахарной оболочкой, 3 раза в день в течение 2 нед вместе с антибиотиком и противоотечным средством. В целом пациенты в группе Синупрета продемонстрировали значительно лучшие первичные исходы – рентгенологические данные и оценку терапии пациентом в конце лечения, чем пациенты, получавшие плацебо. Аналогично пациенты в группе Синупрета сообщали о значительно лучших вторичных критериях эффективности, включая отек слизистой оболочки, заложенность носа и головную боль, по сравнению с пациентами в группе плацебо. Ни в одной из групп исследования не получено сообщений о высокой токсичности. Основным ограничением этого исследования стало участие в нем пациентов только мужского пола.

Таблица 1. Клиническое исследование Синупрета

Автор, исследование, год	Дизайн	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
Синупрет® в сравнении с плацебо				
N. Neubauer и соавт. [9], 1994	Двойное слепое клиническое исследование	Пациенты с ОВРС с затемнением на простой рентгенограмме синуса	n=81 в группе Синупрета (BNO 101); n=79 в группе плацебо	Первичные исходы: по рентгенологическим данным и оценке пациентов Синупрет® продемонстрировал значительно лучшие результаты, чем плацебо Исследовательские результаты: уменьшение симптомов отека слизистой оболочки, заложенности носа и головной боли были лучше при применении Синупрета, чем плацебо
R. Jund и соавт. [14], 2012; R. Jund и соавт. [15], 2015	Двойное слепое клиническое исследование	Пациенты с диагнозом ОВРС, который был подтвержден с помощью УЗИ верхнечелюстных пазух	Анализ ITT [14]: n=190 в группе Синупрета (BNO 1016); n=190 в группе плацебо	Первичный исход: число пациентов с MSS≤1 по оценке исследователя составило 48,4% в группе Синупрета и 35,8% в группе плацебо (p=0,0063). Показатель NNT для пациентов с MSS≤1 составил 8 Вторичные исходы: MSS по оценке пациента, SNOT-20 GAV и УЗИ показали лучшие результаты для Синупрета, чем плацебо
			Анализ PP [14, 15]: n=147 в группе Синупрета (BNO 1016); n=153 в группе плацебо	Вторичный исход: балл MSS по оценке исследователя составил 2,07±0,18 в группе Синупрета и 3,47±0,28 в группе плацебо (p=0,0001). Показатель NNT для пациентов с MSS≤1 составил 7
R. Jund и соавт. [13], 2015	Объединенный анализ двух РКИ	Пациенты с диагнозом ОВРС, который был подтвержден с помощью УЗИ верхнечелюстных пазух	n=294 в группе Синупрета (BNO 1016); n=295 в группе плацебо	Первичный исход: показатель MSS улучшился в течение периода лечения в среднем с 10,02±1,61 до 2,47±2,55 балла для Синупрета и с 9,87±1,52 до 3,63±3,63 балла для плацебо. Различия между группами лечения по окончании терапии (1,16±3,14 балла; p<0,0001) были статистически значимыми в пользу Синупрета Вторичный исход: качество жизни по оценке пациентов в конце лечения было значительно выше для Синупрета (p=0,0015)
Синупрет® в сравнении с традиционными препаратами				
D. Passali и соавт. [16], 2015	Открытое исследование	Пациенты с острым синуситом, как определено в рекомендациях EPOS 2012 г.	n=30 в группе Синупрет® Форте; n=30 в группе ФФ	Первичный исход: на 14-й день у 66,7 и 50% пациентов в группах Синупрета и ФФ соответственно показатель MSS был ≤1 Вторичный исход: на 14-й день оценка по SNOT-20 показала 7 баллов в группе Синупрета и 6,5 балла в группе ФФ
U. Weber и соавт. [17], 2002	Нерандомизированное исследование	Пациенты с острым синуситом	n=30 в группе Синупрета/Циннабариса 3Х; n=33 в группе традиционного лечения	Основные результаты: между двумя группами не выявлено клинически значимых различий в оценке пациентов исследователями, в оценках врачами, а также в оценке качества жизни

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование.

Метаанализ, проведенный J. Melzer и соавт., включая опубликованные и неопубликованные данные для BNO 101, подтвердил результаты этого исследования [12]. Включенные в метаанализ исследования также проводились преимущественно с участием мужчин, что ограничивало применение результатов к более широкой популяции. Подобное благоприятное воздействие Синупрета (BNO 1016) отмечено у пациентов с ОВРС в тщательно разработанном двойном слепом РКИ [14, 15]. В отличие от исследований, проведенных N. Neubauer и соавт. и J. Melzer и соавт., пациенты не получали иного лечения ОРС, кроме исследуемого препарата, и в обеих группах лечения женщин было больше, чем мужчин [14]. В этом рандомизированном исследовании приняли участие 386 пациентов (n=194 в группе Синупрета и n=192 в группе плацебо). Пациенты получали 2 таблетки Синупрета по 80 мг или плацебо 3 раза в день в течение 15 дней. В выборке «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению» – ITT (n=190 в каждой группе) число пациентов, которые считались вылеченными (по оценке исследователя по шкале выраженности симптомов – MSS≤1), было значительно выше в группе Синупрета, чем в группе плацебо (48,4% vs 35,8%; p=0,0063), в конце лечения. Число пролеченных больных на одного излеченного (NNT), у которых балл MSS был меньше единицы в конце лечения, составило 8 в популяции ITT. Этот результат был подтвержден оценкой пациента по

MSS, адаптированной для Германии версией (GAV) теста для оценки результатов лечения заболеваний носа и придаточных пазух носа из 20 пунктов (SNOT-20), и ультразвукографической визуализацией. Частота нежелательных явлений (НЯ) была сопоставимой в обеих группах. Анализ совокупности пациентов без отклонений от протокола (PP) дал результаты одновременно с анализом ITT [14, 15]. Одним из возможных ограничений исследования был способ оценки симптомов РС исследователями на основании описания пациента, а не на основании прямой оценки пациентом. Результаты этого большого исследования были объединены с результатами исследования с аналогичным дизайном, чтобы подтвердить эффективность Синупрета при ОРС для большой выборки пациентов (n=589) [13]. Объединенный анализ подтвердил предыдущие результаты со значительным улучшением показателей MSS и качества жизни в группе Синупрета по сравнению с группой плацебо.

Таким образом, рандомизированные исследования с большим уровнем достоверности продемонстрировали превосходство Синупрета над плацебо у пациентов с бактериальным или вирусным РС. Исследования с применением Синупрета при бактериальном синусите включали практически только пациентов мужского пола, в то время как исследования Синупрета при вирусном синусите включали смешанную выборку.

Таблица 2. Клинические исследования экстракта *Pelargonium sidoides* (EPs 7630)

Автор, исследование, год	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
V. Lizogub и соавт. [22], 2007	Двойное слепое РКИ	Пациенты демонстрировали либо 2 основных симптома простуды и 1 незначительный, либо 1 основной симптом и 3 незначительных. Симптомы должны были присутствовать от 24 до 48 ч	n=52 в группе стандартной дозы EPs 7630; n=51 в группе плацебо [22]	Первичный исход: сравнивая исходный уровень с днем 5, среднее значение SSID улучшилось на 14,6±5,3 балла в группе EPs 7630 (n=52) и на 7,6±7,5 балла в группе плацебо (n=51); p<0,0001 Вторичные исходы: пациенты в группе EPs 7630 сообщили о более значимом смягчении отдельных симптомов CIS, чем пациенты в группе плацебо, а также улучшении способности выполнять работу и качества жизни
D. Riley и соавт. [23], 2018	Двойное слепое РКИ	Пациенты демонстрировали либо 2 основных симптома простуды и 1 незначительный, либо 1 основной симптом и 3 незначительных. Симптомы должны были присутствовать от 24 до 48 ч	n=52 в группе высокой дозы EPs 7630; n=52 в группе плацебо [23]	Первичный исход: средний показатель SSID, сравнивая исходный уровень с днем 3 и 5, составил 16,0±7,4 балла для группы EPs 7630 и 8,3±7,6 балла для группы плацебо (p<0,0001) Вторичные исходы: пациенты в группе EPs 7630 сообщили о более значимом улучшении способности выполнять работу и качества жизни
C. Bachert и соавт. [24], 2009	Двойное слепое РКИ	Пациенты с ОРС	n=51 в группе высокой дозы EPs 7630; n=52 в группе плацебо	Первичный исход: изменение показателя SSS через 7 дней было более значимым в группе EPs 7630 (5,5 балла), чем в группе плацебо (2,5 балла); p<0,00001 Вторичные исходы: показатели качества жизни, способность выполнять работу и удовлетворенность лечением были в пользу EPs 7630 в сравнении с плацебо
A. Perić и соавт. [25], 2020	Рандомизированное открытое исследование	Пациенты с ОБРС легкой и средней степени тяжести	n=25 в группе EPs 7630 3×20 мг в день; n=25 в группе амоксициллина на 3×500 мг в день	*Исходы: значительное улучшение показателей TSS, TES и отдельных симптомов при использовании EPs 7630 в сравнении с амоксициллином (p<0,001 для всех). Не выявлено различий между группами в абсолютном улучшении при оценке ринореи и стекания слизи в носоглотке. Ни в одной из групп не получено сообщений о НЯ

Примечание. TES – общая эндоскопическая шкала.

*Не получено сообщений о дифференциации первичных и вторичных исходов.

Синупрет® в сравнении с другими методами лечения

В ограниченном количестве исследований были получены доказательства эффективности и безопасности Синупрета по сравнению с синтетическими препаратами. При поиске литературы обнаружено одно открытое исследование, в котором сравнивали Синупрет® Форте с интраназальным флутиказоном фураоном (ФФ) [16]. В исследовании участвовали 60 пациентов с ОРС в соответствии с рекомендациями EPOS 2012 г., которым давали Синупрет® Форте (n=30) или интраназальный ФФ (n=30). Синупрет® Форте (1 таблетка) назначали 3 раза в день, а ФФ (2 впрыскивания в каждую ноздрю) – 1 раз в день в течение 14 дней. Как Синупрет®, так и интраназальный ФФ приводили к сопоставимому улучшению состояния по MSS и SNOT-20 по оценке исследователя на 14-й день. Пациенты в группе препарата Синупрет® Форте не сообщали о каких-либо НЯ. В группе ФФ 1 пациент сообщил о носовом кровотечении, а 2 пациента – о зуде в носу. Выводы исследования ограничены его относительно небольшим размером и открытым дизайном.

В другом исследовании сравнивали комбинацию Синупрета и Циннабариса 3Х с синтетическими препаратами, включая антибиотики, муколитические и симпатомиметические средства, у пациентов с острым синуситом или обострением хронического рецидивирующего синусита [17]. Хотя различия в лечении менялись в зависимости от конечной точки, они не были клинически значимыми. Исследование ограничено его нерандомизированным дизайном и тем фактом, что группы исследования не были равномерно подобраны до назначения лечения; при этом авторы пришли к выводу, что «для получения достоверных результатов необходимо проводить рандомизированные

исследования с участием не менее 400 пациентов». В целом надежных прямых сравнительных исследований Синупрета с традиционными методами лечения на настоящий момент не обнаружено. Опубликованным исследованиям не хватает статистической мощности или они не разработаны для демонстрации различий или эквивалентности между видами лекарственных препаратов, что ограничивает возможности выводов.

Экстракт *Pelargonium sidoides*

Корни *Pelargonium sidoides* в течение длительного времени использовали в традиционной медицине зулусских племен, но современная синтетическая форма в виде жидкого растительного экстракта, также известного как EPs 7630, стала доступна только недавно [18, 19]. EPs 7630 продемонстрировал противовирусный, а также иммуномодулирующий эффект *in vitro* [20, 21]. При поиске литературы были обнаружены два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования использования EPs 7630 при ОРС. Они обобщены в табл. 2.

Pelargonium sidoides в сравнении с плацебо

V. Lizogub и соавт. и D. Riley и соавт. испытывали 2 дозы экстракта *Pelargonium sidoides* в двойном слепом РКИ из двух частей, в котором стандартную дозу EPs 7630Р сравнивали с плацебо [22] и высокую дозу EPs 7630 сравнивали с плацебо [23]. Пациентов случайным образом распределили в часть исследования для изучения стандартной дозы в сравнении с плацебо или в часть исследования для изучения высокой дозы в сравнении с плацебо [23]. После включения в одну из частей исследования пациенты были случайным образом распределены в одну из групп лечения. Включенные в исследование пациенты демонстрировали либо 2 основных

Таблица 3. Клинические исследования назального спрея на основе цикламена

Автор, исследование, год	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
O. Pfaar и соавт. [27], 2012	Двойное слепое рандомизированное исследование	Пациенты с ОРС	n=48 в группе назального спрея цикламена; n=51 в группе плацебо	Первичный исход: в выборке ИТТ разница средних общих показателей в рамках оценки симптомов РС, полученных с помощью визуальной аналоговой шкалы через 5–7 дней, не была статистически значимой для двух групп Вторичные исходы: только уменьшение боли в лице и эндоскопическая оценка в значительной степени были в пользу назального спрея цикламена по сравнению с плацебо
J. Ponikau и соавт. [28], 2012	Двойное слепое рандомизированное исследование	Пациенты с ОРС	n=24 в группе назального спрея цикламена; n=24 в группе плацебо	Первичные исходы: изменение затемнения носовых пазух от исходного уровня до конечной точки было больше в группе назального спрея цикламена, чем в группе плацебо (среднее различие 16,32; 95% ДИ от -32,239 до -0,396). Однако показатель TSS перед использованием препарата существенно не отличался для двух групп (среднее различие -0,61; 95% ДИ от -1,790 до 0,578) Вторичные исходы: не отмечено значительной разницы между группами лечения в отношении изменения симптомов по сравнению с исходным уровнем, а слизисто-гнойного отделяемого и воспаления – на 8-й день
A. Zalmanovici Trestoreanu и соавт. [30], 2018	Кокрановский метаанализ	Пациенты с ОРС	n=147	Основные исходы: ни в одном из исследований не получено сообщений о первичных исходах метаанализа (доля участников, у которых симптомы исчезли или смягчились на 14 и 30-й день). Легкие НЯ чаще отмечались при использовании назального спрея цикламена (50%), чем при приеме плацебо (24%) [ОР 2,11; 95% ДИ 1,35–3,29]

симптома простуды и 1 незначительный, либо 1 основной и 3 незначительных симптома простуды. Симптомы должны были длиться от 24 до 48 ч. Использовали анализ ИТТ.

Стандартная доза EPs 7630 была определена как 30 капель 3 раза в день [22]. От исходного значения до 5-го дня средний показатель суммарной разницы выраженности симптомов (SSID) по шкале интенсивности простуды (CIS) – первичная конечная точка – улучшился на $14,6 \pm 5,3$ балла для стандартной дозы EPs 7630 (n=52) и на $7,6 \pm 7,5$ балла для плацебо (n=51); $p < 0,0001$. Аналогично пациенты в группе стандартной дозы EPs 7630 сообщили о более значительном улучшении индивидуальных симптомов CIS, способности выполнять работу и качества жизни, чем пациенты в группе плацебо. Два пациента в группе EPs 7630 (n=52) и один пациент в группе плацебо (n=51) сообщили о НЯ (один случай трахеита в каждой группе и один случай носового кровотечения, возможно, связанные с исследуемым препаратом в группе EPs 7630).

Высокая доза EPs 7630 была определена как 60 капель 3 раза в день [23]. Средний показатель SSID по CIS, сравнивая исходный уровень с днем 3 и днем 5 – первичной конечной точкой, составил $16,0 \pm 7,4$ балла для группы высокой дозы EPs 7630 и $8,3 \pm 7,6$ балла для группы плацебо ($p < 0,0001$). Как и в случае стандартной дозы, пациенты в группе EPs 7630 сообщили о более значительном улучшении способности выполнять работу и качества жизни, чем пациенты в группе плацебо. НЯ были чаще отмечены в группе высокой дозы EPs 7630 (15,4%), чем в группе плацебо (5,8%), наиболее частыми из них были несильное носовое кровотечение и легкий дискомфорт в эпигастральной области. Ни одно из НЯ не было серьезным, и не получено сообщений о серьезных НЯ.

В совокупности эти данные предполагают, что оптимальной дозой EPs 7630 может являться стандартная доза. Однако в статье отсутствует исследование по подбору дозы и заметны несоответствия определения первичной конечной точки и результатов, полученных с более высокой дозой [23]. Более того, первичные конечные точки не были идентичными (SSID, сравнивая исходный уровень с днем 5 в части со стандартной дозой, и SSID, сравнивая исходный уровень с днем 3 и исходный уровень с днем 5 в части с высокой дозой), хотя они представляли собой части одного исследования [22, 23]. Интересно, что результаты этого клинического исследования, состоящего из двух частей, были опубликова-

ны с разницей в 10 лет: результаты, полученные для стандартной дозы EPs 7630, были впервые опубликованы в 2007 г., а результаты для высокой дозы – в 2018 г.

Тем временем другая группа опубликовала результаты двойного слепого РКИ, в котором сравнивали высокую дозу EPs 7630 (как определено ранее D. Riley и соавт.) с плацебо [24]. В этом исследовании 51 пациента распределили в группу EPs 7630 и 52 пациентов – в группу плацебо. После лечения в течение 7 дней среднее снижение тяжести симптомов синусита по шкале оценки тяжести симптомов синусита (SSS) – первичная конечная точка – было выше в группе EPs 7630 (5,5 балла), чем в группе плацебо (2,5 балла), с разницей 3,0 балла (95% доверительный интервал – ДИ 2,0–3,9, $p < 0,00001$). Пациенты в группе EPs 7630 также сообщили о лучшем качестве жизни, и их способность заниматься трудовой деятельностью была выше, чем у пациентов в группе плацебо, о чем свидетельствуют вторичные результаты. О НЯ сообщили 11,8% пациентов в группе EPs 7630 и 3,8% пациентов в группе плацебо. Наиболее частыми НЯ в группе EPs 7630, которые считались связанными с исследуемым препаратом, были жалобы на расстройства желудочно-кишечного тракта.

В целом в двух плацебо-контролируемых исследованиях были показаны стабильная эффективность и безопасность высокой дозы EPs 7630. В обоих исследованиях 2/3 пациентов составляли женщины, и сравнение групп лечения по полу, возрасту, массе тела, росту и индексу массы тела не показало разницы между ними [22, 23]. Однако исследования по подбору дозы, напрямую сравнивающие стандартную дозу EPs 7630 с высокой, могли бы поддержать сделанные выводы, так же как и проспективные прямые сравнительные исследования с традиционными методами лечения или другими растительными препаратами. Сообщения о НЯ чаще поступали при приеме EPs 7630, чем при приеме плацебо.

Pelargonium sidoides в сравнении с другими методами лечения

Оценку эффективности EPs 7630 для лечения неосложненного ОБРС недавно провели A. Perić и соавт. [25]. В этом проспективном открытом исследовании не меньшей эффективности случайным образом распределили 50 пациентов с ОБРС с легкими или умеренными симптомами 1:1 для получения лечения в форме таблеток EPs 7630 3×20 мг в день или таблеток амоксициллина

Таблица 4. Клинические исследования ГелоМиртола и цинеола

Автор, исследование, год	Препарат	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
P. Federspil и соавт. [37], 1997	ГелоМиртол®	Двойное слепое РКИ	Острый синусит	n=331	Изменения в оценке симптомов по сравнению с исходным уровнем были более значимыми в группе ГелоМиртола и неуказанного эфирного масла, чем при приеме плацебо
W. Kehrli и соавт. [38], 2004	Цинеол	Двойное слепое РКИ	Острый негнойный РС	n=76 в группе цинеола; n=76 в группе плацебо	Первичные исходы: изменение суммарной балльной оценки всех симптомов, сравнивая исходный уровень с днем 7, было более значимым в группе цинеола (-12,5±3,6), чем в группе плацебо (-6,5±3,5); $p<0,0001$ Вторичный исход: изменения для отдельных компонентов суммарной балльной оценки всех симптомов были более значимыми в группе цинеола, чем в группе плацебо

3×500 мг в день в течение 10 дней. Значительно большие улучшения по общей шкале выраженности симптомов, общей эндоскопической шкале и шкале оценки отдельных симптомов (заложенность носа, ринорея, стекание слизи в носоглотке, боль/чувство давления в лице, потеря обоняния) наблюдались у пациентов, получавших EPs 7630, по сравнению с пациентами в группе приема амоксициллина ($p<0,001$ для всех). Однако не выявлено значительных различий между группами в абсолютном улучшении при оценке ринореи и стекании слизи в носоглотке. Ни в одной из групп не получено сообщений о НЯ, а анализы культур выявили меньшее количество типов бактерий в образцах из средней части носового хода для группы EPs 7630 по сравнению с группой амоксициллина [25].

Cyclamen europaeum

Цикламен долгое время использовался в Юго-Восточной Европе для лечения болезней носоглотки [26]. Однако первые рандомизированные исследования, оценивающие эффективность и безопасность этого продукта при ОРС, стали доступны совсем недавно [27, 28]. В нынешнем составе водно-спиртовой экстракт цикламена содержит долю сапонины [28]. При интраназальном введении экстракт вызывает быстрое, обильное и часто болезненное отделение слизи за счет холинергического рефлекса, продолжающегося около 30 мин [28, 29]. При поиске литературы были обнаружены два двойных слепых рандомизированных исследования, в которых сравнивали назальный спрей цикламена с соответствующим плацебо при ОРС. Эти два исследования были впоследствии включены в Кокрановский метаанализ с целью оценки эффективности и безопасности назального спрея цикламена при ОРС. Исследования экстракта цикламена обобщены в табл. 3.

Цикламен в сравнении с плацебо

Пациенты с ОРС от умеренной до тяжелой степени, как определено в первых рекомендациях EPOS, были включены в двойное слепое рандомизированное исследование приема назального спрея цикламена ($n=48$) или соответствующего плацебо ($n=51$) в течение 15 дней одновременно с антибиотиками [27]. Каждый спрей вводили интраназально 1 раз в день вечером. В выборке ITT разница средних общих показателей в рамках оценки симптомов РС, полученных с помощью визуальной аналоговой шкалы через 5–7 дней, – первичная конечная точка – не была статистически значимой для двух групп. Тем не менее уменьшение боли в лице и эндоскопическая оценка назальной полости в значительной степени были в пользу назального спрея цикламена по сравнению с плацебо. В конце исследования пациенты и исследователи оценили степень удовлетворенности и в значительной степени отдали предпочтение назальному спрею цикламена по сравнению с плацебо. Сообщений о серьезных НЯ не поступало, однако пациенты в группе цикламена сообщали о раздражении/чувстве жжения в носу чаще, чем пациенты в группе плацебо [27]. Учитывая отсутствие расчетов мощности в статье, в этом

исследовании может не быть достаточных доказательств первичной конечной точки.

В более мелкомасштабном двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном для представления плана будущих исследований, также сравнивали назальный спрей цикламена с плацебо [28]. В этом исследовании доля пациентов женского пола как в группе плацебо, так и в группе лечения составляла 69%. Пациентов с ОРС случайным образом распределили для получения назального спрея-плацебо ($n=24$) или назального спрея цикламена ($n=24$) по одному введению в каждую ноздрю 1 раз в день в течение 7 дней. Изменение затемнения носовых пазух от исходного уровня до конечной точки было больше в группе назального спрея цикламена, чем в группе плацебо (среднее различие 16,32; 95% ДИ от -32,239 до -0,396, $p=0,045$). Однако балл по общей шкале выраженности симптомов (TSS) существенно не отличался для двух групп (среднее различие -0,61; 95% ДИ от -1,790 до 0,578, $p=0,312$). В отношении других симптомов или эндоскопических результатов также не установлено никаких различий. Несмотря на то что цель этого исследования заключалась в представлении дизайна будущих клинических исследований назального спрея цикламена, не обнаружено опубликованных или продолжающихся крупномасштабных исследований назального спрея цикламена с 2012 г.

В целом в обоих исследованиях сообщалось о постоянном отсутствии влияния назального цикламена на симптомы синусита и не хватало статистической мощности, чтобы сделать надежные выводы о безопасности и эффективности назального спрея цикламена. Также возможно, что немедленное раздражающее действие цикламена могло поставить под угрозу слепой режим обоих исследований. Кокрановский метаанализ, опубликованный в 2018 г. на основе этих двух исследований, показал, что эффективность цикламена неизвестна, в то время как НЯ, включая раздражение в носу и горле, несильное носовое кровотечение и чиханье, были чаще отмечены при использовании назального спрея цикламена, чем при применении плацебо (относительный риск – ОР 2,11; 95% ДИ 1,35–3,29) [30]. Этот метаанализ показал общий низкий риск систематической ошибки, связанной с отбором, эффективностью и выявлением определенного исхода в двух включенных исследованиях. Авторы также подчеркнули необходимость дальнейших РКИ для оценки эффективности такого лечения ОРС [30].

ГелоМиртол форте®

ГелоМиртол форте® представляет собой дистиллят смеси четырех ректифицированных эфирных масел [31]. Доклинические исследования показали, что этот продукт обладает антиоксидантным, муколитическим, противовоспалительным и антимикробным действием [32, 33]. ГелоМиртол® был впервые испытан в клинических условиях в 1995 г. с участием здоровых добровольцев в ходе исследования, которое продемонстрировало его муколитическое и возбуждающее секрецию действие [34].

Таблица 5. Сравнительные исследования растительных препаратов при ОРС

Автор, исследование, год	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
S. Tesche и соавт. [43], 2008	Двойное слепое РКИ	Пациенты с подозрением на ОРС	n=75 в группе 5-компонентного лекарственного препарата растительного происхождения; n=75 в группе цинеола	Первичный исход: изменение суммарной балльной оценки всех симптомов, сравнивая исходный уровень с днем 7, было более значимым в группе цинеола ($-11,0 \pm 3,3$), чем в другой группе ($-8,0 \pm 3,0$); $p < 0,0001$ Вторичный исход: изменения для отдельных компонентов суммарной балльной оценки всех симптомов были более значимыми в группе цинеола, чем в другой группе
S. Gottschlich и соавт. [31], 2018	Неинтервенционное исследование	Пациенты с рекомендацией использования ГелоМиртола или Синупрета для лечения и с диагнозом ОРС в соответствии с рекомендациями EPOS	n=117 в группе ГелоМиртола; n=111 в группе Синупрета (BNO 1016)	В целом эффективность ГелоМиртола и Синупрета была сопоставима. Исследование имеет методические недостатки

РКИ также продемонстрировали эффективность этого продукта при хроническом и остром бронхите [35, 36]. При поиске литературы обнаружено одно двойное слепое РКИ ГелоМиртола при ОРС, обобщение которого представлено в табл. 4.

ГелоМиртол® в сравнении с плацебо

В исследовании с участием 331 пациента с неосложненным острым синуситом ГелоМиртол® сравнивали с плацебо вместе с другим эфирным маслом [37]. В выборке ИТТ изменения в оценке симптомов по сравнению с исходным уровнем были более значимыми при приеме ГелоМиртола и другого эфирного масла, чем при приеме плацебо. Однако исследование потенциально ограничено выборочной отчетностью о результатах [7, 37], подчеркивая необходимость в дополнительных данных, описывающих профиль эффективности и переносимости ГелоМиртола.

Цинеол

Цинеол – основной активный компонент ГелоМиртола [39], а также основной компонент эвкалиптового масла [40]. Как и другие растительные препараты, цинеол обладает противовоспалительными и антимикробными свойствами [41]. При проведении исследований независимо от ГелоМиртола он показал эффективность при различных респираторных заболеваниях, включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких и острый бронхит [42]. При поиске литературы обнаружено одно двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование цинеола при ОРС, обобщение которого представлено в табл. 4.

Цинеол в сравнении с плацебо

В этом исследовании 152 пациентов случайным образом распределили 1:1 в группу плацебо (n=76) или цинеола (n=76) [38]. Пациенты принимали 2 капсулы, содержащие цинеол (100 мг) или плацебо, 3 раза в день в течение 7 дней. Исходные характеристики, такие как возраст, пол, масса тела, суммарная балльная оценка всех симптомов, аллергия и статус курения, были сбалансированы для обеих групп лечения. Спрей на основе ксилометазолина использовали в качестве сопутствующей терапии для облегчения заложенности носа. Изменение суммарной балльной оценки всех симптомов при сравнении исходного уровня с днем 7 было более значимым для цинеола ($-12,5 \pm 3,6$), чем для плацебо ($-6,5 \pm 3,5$); $p < 0,0001$, как и улучшение оценки для отдельных симптомов. Результаты риноскопии, включая покраснение слизистой оболочки, отек и вязкость/количество секрета, также были лучше в группе цинеола, чем в группе плацебо. Ни один пациент не сообщил о НЯ в группе плацебо,

в то время как 5 пациентов группы цинеола сообщили о головной боли, боли в ушах, носовом кровотечении, скручивании стопы, изжоге и экзантеме. Авторы считают, что изжога и экзантема связаны с цинеолом. В целом данные об эффективности и безопасности цинеола, полученные в этом исследовании, требуют подтверждения в дальнейших крупномасштабных клинических исследованиях.

Сравнительные исследования растительных препаратов

Данные прямых сравнительных исследований могут помочь врачам принимать решения о лечении, основанные на доказательствах. Невозможно предполагать эквивалентность или превосходство одного препарата над другим на основании сравнений различных исследований, необходимо опираться на прямые сравнительные данные.

В рамках поиска литературы обнаружено одно рандомизированное исследование [43] и одно неинтервенционное исследование, сравнивающие растительные препараты [31]. В табл. 5 обобщены сравнительные исследования растительных препаратов при ОРС.

S. Tesche и соавт. провели двойное слепое рандомизированное исследование для сравнения растительного препарата, содержащего 5 компонентов, возможно, напоминающего Синупрет®, с цинеолом [43]. Следует отметить, что в этом исследовании четко не указано использование Синупрета. Кроме того, в исследование не была включена группа плацебо. В исследовании приняли участие 150 пациентов из 3 центров, из них 75 человек были случайно распределены в группы лечения. Две капсулы, содержащие 200 мг цинеола, принимали 3 раза в день, а 1 таблетку 5-компонентного лекарственного препарата растительного происхождения принимали 3 раза в день. Лечение проводили в течение 7 дней, в качестве сопутствующей терапии применяли спрей на основе ксилометазолина для облегчения заложенности носа.

Изменение суммарной балльной оценки всех симптомов, сравнивая исходный уровень (первичная конечная точка для выборки ИТТ) с днем 7, было более значимым в группе цинеола ($-11,0 \pm 3,3$), чем в другой группе ($-8,0 \pm 3,0$); $p < 0,0001$. Аналогичным образом цинеол продемонстрировал более значимое улучшение в сравнении с другим препаратом по каждому отдельному компоненту суммарной балльной оценки всех симптомов в дни 4 и 7. Смягчение покраснения слизистой оболочки, отека и сухости на день 7 было более значимым для группы цинеола в сравнении с другим препаратом, что подтверждает эффект, наблюдаемый для суммарной балльной оценки всех симптомов. Два пациента в группе цинеола и 3 пациента в другой группе сообщили о легких НЯ.

Таблица 6. Клинические исследования МФ				
Автор, исследование, год	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
E. Meltzer и соавт. [46], 2000	Двойное слепое рандомизированное исследование	Пациенты с ОРС	n=200 в группе МФНС, 400 мкг 2 раза в день; n=207 в группе плацебо	Первичный исход: с дня 1 по день 15 среднее значение TSS у пациентов, которые получали МФНС, снизилось на 5,87 (50,5%) по сравнению со снижением на 5,05 (44,4%) у пациентов, которые получали плацебо ($p \leq 0,01$) Вторичные исходы: оценка индивидуальных симптомов показала стабильно более значимое смягчение симптомов у пациентов, которые получали МФНС, по сравнению с группой плацебо, хотя облегчение отдельных симптомов было различным. Больше число пациентов в группе лечения МФНС, чем в группе плацебо, продемонстрировали улучшения на день 21
A. Nayak и соавт. [47], 2002	Двойное слепое рандомизированное исследование	Пациенты с ОРС	n=325 в группе плацебо; n=318 в группе МФНС, 200 мкг 2 раза в день; n=324 в группе МФНС, 400 мкг 2 раза в день	Первичный исход: лечение с применением 200 или 400 мкг МФНС 2 раза в день привело к более значимому смягчению симптомов в целом с дня 1 по день 15, чем плацебо (5,89, $p=0,014$ и 5,86, $p=0,017$ в сравнении с 5,22 для плацебо) Вторичные исходы: оценка индивидуальных симптомов показала стабильно большее улучшение у пациентов, получавших любую дозу МФНС, по сравнению с плацебо. Обе дозы МФНС хорошо переносились. Тест на стимуляцию адrenoкартикотропного гормона не выявил признаков подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси
E. Meltzer и соавт. [48], 2005	Двойное слепое рандомизированное исследование	Пациенты с ОРС	n=243 в группе МФНС, 200 мкг 1 раз в день; n=235 в группе МФНС, 200 мкг 2 раза в день; n=251 в группе амоксициллина 3 раза в день; n=252 в группе плацебо	Первичный исход: разница в MSS по сравнению с исходным уровнем при приеме МФНС 2 раза в день была значительно выше, чем у плацебо ($p < 0,001$) и амоксициллина ($p = 0,002$) Вторичные исходы: общий ответ на лечение был выше при использовании МФНС 2 раза в день, чем при использовании амоксициллина ($p = 0,013$) и плацебо ($p = 0,001$). Все виды лечения продемонстрировали приемлемый профиль переносимости
C. Bachert и соавт. [49], 2007	Предварительный анализ двойного слепого рандомизированного исследования E. Meltzer и соавт. [48], 2005	Пациенты с ОРС	n=243 в группе МФНС, 200 мкг 1 раз в день; n=235 в группе МФНС, 200 мкг 2 раза в день; n=251 в группе амоксициллина, 3 раза в день; n=252 в группе плацебо	Основные исходы: отмечено клинически значимое ($\geq 0,8$) улучшение (снижение) средних общих показателей LS по опроснику SNOT-20 во всех 4 группах лечения на день 15, но единственное значительно большее улучшение отмечено при использовании МФНС 2 раза в день по сравнению с плацебо ($p = 0,047$)
E. Meltzer и соавт. [50], 2012	Ретроспективный анализ двойного слепого рандомизированного исследования E. Meltzer и соавт. [48], 2005	Пациенты с ОРС	n=240 в группе МФНС, 200 мкг 1 раз в день; n=233 в группе МФНС, 200 мкг 2 раза в день; n=248 в группе амоксициллина; n=246 в группе плацебо	Основные исходы: пациенты, которые получали МФНС 2 раза в день, показали больше дней с минимальными симптомами, чем пациенты, которые получали плацебо (62,69% vs 50,33%, $p < 0,0001$) или амоксициллин (62,69% vs 54,35%, $p = 0,0040$). У пациентов, которые получали МФНС 1 раз в день, процент дней с минимальными симптомами был незначительно выше, чем у пациентов, которые получали плацебо (54,72% vs 50,33%, $p = 0,1286$) или амоксициллин (54,72% vs 54,35%, $p = 0,8982$)
A. Zalmanovici Trestioreanu и соавт. [51], 2013	Кокрановский метаанализ	Пациенты с ОРС	n=1943	Первичный исход: результаты приема МФНС 400 мкг в день превосходили результаты для плацебо в отношении разрешения или смягчения симптомов (ОР 1,10; 95% ДИ 1,02–1,18, $p = 0,0093$), тогда как результаты приема МФНС 200 мкг в день были подобны результатам для плацебо (ОР 1,04; 95% ДИ 0,98–1,11, $p = 0,19$) Вторичный исход: не получено сообщений о серьезных НЯ

Примечание. LS – наименьший квадрат.

Синупрет® (BNO 1016) сравнивали с ГелоМиртолом в неинтервенционном параллельном групповом исследовании [31]. В общей сложности 228 пациентов распределили в группы для приема ГелоМиртола (n=117) или Синупрета (n=111). В итоге сообщили о сопоставимой эффективности двух методов лечения симптомов ОРС с более быстрым исчезновением боли в лице при приеме ГелоМиртола, чем Синупрета. Однако в исследовании существует значительное количество недостатков как в отношении его дизайна, так и методического подхода. Например, дизайн исследования ближе к дизайну РКИ, а для проведения анализа нет достаточных статистических данных рандомизированного

исследования, таких как заранее определенные конечные точки [44].

В целом существует лишь несколько прямых сравнительных исследований растительных препаратов. Только в одном рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали растительный препарат, содержащий 5 компонентов, напоминающий Синупрет®, с цинеолом, в то время как в другом исследовании, сравнивающем ГелоМиртол® с Синупретом, выявлены серьезные методические недостатки. Существует необходимость проведения дальнейших рандомизированных сравнительных исследований растительных препаратов для дифференциации и определения свойств каждого из них.

Таблица 7. Клинические исследования N-ацетилцистеина

Автор, исследование, год	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
M. Bahtouee и соавт. [54], 2017	Двойное слепое контролируемое исследование	Подострый синусит, подтвержденный КТ	n=18 в группе ацетилцистеина; n=21 в группе плацебо	Основной исход: никаких различий между группами по шкале Ланда–Маккея после лечения не выявлено
A. Macchi и соавт. [8], 2012	Одностороннее слепое рандомизированное исследование	Пациенты с рецидивирующим ОРС	n=75 в группе амброксола и флунизолида; n=75 в группе N-ацетилцистеина и флунизолида	Первичный исход: все симптомы, оцениваемые в рамках анализа клинической эффективности, продемонстрировали снижение интенсивности в обеих группах лечения Предварительный анализ: в выборке ПТ доля пациентов, у которых к концу лечения отмечалось улучшение, составила 82,67% по сравнению с 50,67% в группах N-ацетилцистеина и амброксола соответственно ($p<0,0001$)

Примечание. КТ – компьютерная томография.

Традиционные методы лечения ОРС

Назальный спрей на основе МФ в сравнении с плацебо или амоксициллином

Назальный спрей на основе МФ (МФНС) используют с 1998 г. для лечения воспалительных заболеваний носа [45]. МФ – глюкокортикостероид, который в некоторых странах показан при рините и ОРС, а также при других состояниях, включая астму, кожные заболевания и фимоз [45]. Считается, что при ОРС противовоспалительные свойства МФ опосредуют его положительные эффекты [45]. При поиске литературы обнаружены три клинических исследования МФ при ОРС, один Кокрановский метаанализ, а также два предварительных анализа того же исследования. Данные исследования обобщены в табл. 6.

В одном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с эпизодами синусита и ОРС в анамнезе на момент включения в исследование были случайным образом распределены для получения 400 мкг МФНС 2 раза в день ($n=200$) или плацебо ($n=207$) в качестве дополнительной терапии при лечении амоксициллином в течение 21 дня [46]. Среднее снижение балла по TSS от исходного уровня до дня 15 – первичной конечной точки – было более значимым в группе МФНС (5,87), чем в группе плацебо (5,05); $p\leq 0,01$. Снижение TSS с дня 16 до дня 21 также было более значимым в группе МФНС (7,90), чем в группе плацебо (6,52); $p\leq 0,01$. Отдельные симптомы, такие как заложенность носа, боли в лице или головная боль, значительно смягчились при приеме МФНС, чем при приеме плацебо, сравнивая дни 16 и 21. Однако такие симптомы, как ринорея, стекание слизи в носоглотке или кашель, существенно не отличались для групп МФНС и плацебо. В обеих группах лечения большинство НЯ были легкими или умеренными.

Сведение к минимуму системной активности интраназальных стероидов является важным фактором для снижения риска подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В последующем двойном слепом РКИ более низкую дозу МФНС (200 мкг 2 раза в день, $n=318$) сравнивали с использованной ранее дозой МФНС (400 мкг 2 раза в день, $n=324$) или плацебо ($n=325$) также в сочетании с антибиотиками [47]. Снижение TSS, сравнивая исходный уровень с днем 15 – первичной конечной точкой, было минимально более значимым при использовании МФНС 200 мкг (5,89, $p=0,014$ в сравнении с плацебо) и МФНС 400 мкг (5,86, $p=0,017$ в сравнении с плацебо), чем при использовании плацебо (5,22). Различия между тремя группами сохранялись от исходного уровня до дня 21. Аналогичным образом оценка отдельных симптомов, таких как заложенность носа, боли в лице, ринорея и стекание слизи в носоглотке или кашель, показала более значимое улучшение при использовании МФНС, чем при приеме плацебо. Большинство НЯ были легкой или умеренной интенсивности, но включали головную боль и носовое кровотечение. Тест на стимуляцию адренотропного гормона показал отсутствие

подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при обеих дозах МФНС.

Поскольку в двух предыдущих исследованиях сравнивали МФНС в качестве дополнительного лечения к амоксициллину, в двойном слепом исследовании, контролируемом с помощью двух плацебо, проведенном J. Meltzer и соавт. в 2005 г., сравнивали МФНС, амоксициллин и плацебо в качестве монотерапии [48]. Пациентов случайным образом распределили для получения 200 мкг МФНС 1 раз в день ($n=243$), МФНС 200 мкг 2 раза в день ($n=235$), амоксициллина 3 раза в день ежедневно ($n=251$) или плацебо ($n=252$). На последнем визите различия в MSS по сравнению с исходным уровнем для выборки ПТ – первичной конечной точки – были значительно выше при приеме МФНС 2 раза в день, чем при приеме плацебо ($p<0,001$) и амоксициллина ($p=0,002$). На последнем визите показатели при приеме МФНС 1 раз в день превосходили показатели для плацебо ($p=0,018$), но были подобны амоксициллину ($p=0,193$). Разница в MSS по сравнению с исходным уровнем была аналогична для амоксициллина и плацебо ($p=0,275$). У меньшего числа пациентов была отмечена неэффективность лечения с применением МФНС 2 раза в день (4,7%) в сравнении с МФНС 1 раз в день (10,3%), амоксициллином (7,2%) и плацебо (10,7%). Исследование подтвердило, что прием антибиотиков не показан при ОРС. Большинство НЯ были легкими или умеренными и считались связанными с исследуемыми препаратами. Предварительный анализ этого исследования показал, что прием МФНС 2 раза в день демонстрировал лучшие показатели качества жизни, чем плацебо [49], и большее количество дней с минимальными симптомами, чем плацебо или амоксициллин [50]. Большая эффективность более высокой дозы МФНС была подтверждена в Кокрановском метаанализе [51]. Результаты приема МФНС 400 мкг в день превосходили результаты для плацебо в отношении разрешения или улучшения симптомов (ОР 1,10; 95% ДИ 1,02–1,18, $p=0,0093$), тогда как результаты приема МФНС 200 мкг в день были подобны результатам для плацебо (ОР 1,04; 95% ДИ 0,98–1,11, $p=0,19$) [51].

N-ацетилцистеин в сравнении с плацебо

В настоящее время двумя основными показаниями к применению N-ацетилцистеина являются хроническая обструктивная болезнь легких и передозировка парацетамола [43, 44]. Он также представляет потенциальный интерес для лечения ОРС благодаря его антимикробному действию, способности препятствовать образованию биопленки, а также муколитическому и антиоксидантному действию [52, 53]. При поиске литературы обнаружены два клинических исследования N-ацетилцистеина при ОРС, которые обобщены в табл. 7.

В одном небольшом двойном слепом рандомизированном исследовании ($n=39$) сравнивали N-ацетилцистеин с плацебо в сочетании с амоксициллин-клавулановой кислотой, псевдоэфедрином и стандартными каплями для носа на основе солевого раствора [54]. Авторы обнаружили,

что N-ацетилцистеин не влияет на балл по шкале Ланда-Маккея, используемой для рентгенологического определения стадии синусита, и пришли к выводу, что добавление N-ацетилцистеина к традиционному лечению не приносит пользу при остром синусите.

В другом исследовании, в котором только исследователи находились в слепом режиме, N-ацетилцистеин сравнивали с амброксолом, другим муколитическим агентом [8]. У пациентов, включенных в это рандомизированное исследование, был установлен рецидивирующий ОРС с отрицательным результатом микробиологического теста; они получали флунизолид 0,1% в сочетании с N-ацетилцистеином (n=75) или амброксолом (n=75) интраназально 2 раза в день в течение 20 дней. В выборке ИТТ смягчение симптомов, связанных с синуситом, было более значимо в группе N-ацетилцистеина, чем в группе амброксола. Авторы сообщили о более высокой доле пациентов с улучшением к концу лечения в группе N-ацетилцистеина (82,67%), чем в группе амброксола (50,67%); $p < 0,0001$. В месяцы 3 и 6 количество случаев обострения РС после предыдущего эпизода также было ниже в группе N-ацетилцистеина, чем в группе амброксола. Доля пациентов, которые сообщили о НЯ, была ниже в группе N-ацетилцистеина (18,67%), чем в группе амброксола (52%). Основные ограничения этого исследования связаны с его открытым дизайном, отсутствием четко определенных конечных точек и сопоставимости обеих групп лечения на исходном уровне.

В целом доказательства использования N-ацетилцистеина при ОРС ограничены мелкомасштабными клиническими исследованиями, дизайн которых не позволяет сделать четких выводов об эффективности средства при этом показании.

Выводы

Была проведена оценка ряда растительных препаратов для лечения ОРС в РКИ. Для Синупрета представлена самая сильная доказательная база, включая многоцентровые клинические исследования с высоким уровнем достоверности, за ним следуют EPs 7630, эффективность которого подтверждают небольшие исследования. Из всего ряда других растительных препаратов, включая назальный спрей цикламена, ГелоМиртол® и цинеол, для каждого препарата доступно в лучшем случае только одно рандомизированное исследование. Кроме того, каждое исследование, упомянутое в настоящем обзоре, проводили в одной стране, без расчетов мощности и с включением небольшого числа участников. В идеальном варианте для подтверждения или опровержения результатов и повышения доверия к этим препаратам необходимо провести международные многоцентровые исследования с достаточной мощностью.

Среди синтетических методов лечения, описанных в настоящем обзоре, для МФНС представлены самые убедительные доказательства. Интересно, что доказательства для Синупрета столь же сильны, как и для синтетических методов лечения, таких как МФНС. Несмотря на то что сравнения различных исследований не могут заменить прямые сравнения, клинические исследования Синупрета и МФНС предполагают сопоставимую эффективность этих двух препаратов. Однако пациенты могут предпочесть лекарственный препарат «стероидному» варианту.

Выбор между синтетическим препаратом и препаратом растительного происхождения является сложным по причине отсутствия сравнительных исследований растительных препаратов с традиционными лекарственными средствами. Действительно, большинство исследований, проведенных для растительных препаратов, были плацебо-контролируемыми. В настоящее время доступно только одно исследование недостаточной мощности, в котором проведено сравнение Синупрета с ФФ [16]. Точно так же нет достаточных данных соответствующего качества, что-

бы руководствоваться научно обоснованным подходом при выборе между различными растительными препаратами. Насколько нам известно, доступно только одно прямое сравнительное исследование растительных препаратов, в котором подчеркивается необходимость дальнейших проспективных исследований для сравнения растительных препаратов [43]. Отдельное исследование, сравнивающее Синупрет® и ГелоМиртол®, не позволяет сделать однозначный вывод об эффективности того или иного препарата по причине дизайна этого исследования [31].

Синупрет® (BNO 1016) – единственный растительный препарат, в отношении которого имеются данные, полученные в результате должным образом разработанных РКИ с достаточной мощностью. В контексте злоупотребления антибиотиками выбранные растительные препараты являются многообещающей альтернативой традиционным методам лечения; их следует рассматривать для лечения острого неосложненного РС.

Конфликт интересов. К. Бахерт получал финансовую поддержку или выступал в качестве консультанта для Sanofi, GSK, Astra-Zeneca, Novartis, Bionorica, Asit Biotech, Stallergenes Greer и ALK.

Благодарности. Помощь при составлении медицинской документации предоставлена д-ром Тьерри Дельтейлем (Thierry Deltheil) из Synergy Vision Ltd. (Лондон, Великобритания).

Вклад авторов. К. Бахерт определил объем обзора, а также выполнил критическое редактирование ключевого интеллектуального содержания, одобрил окончательную версию для публикации.

Финансирование. Помощь при составлении медицинской документации профинансирована компанией «Бионорика».

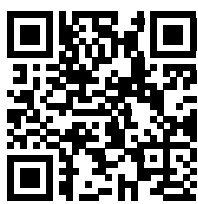
Литература/References

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50:1-12. DOI:10.4193/Rhino50E2
2. Worrall G. Acute sinusitis. *Can Fam Physician*. 2011;57:56577.
3. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis executive summary. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(Suppl. 1):S3-21. DOI:10.1002/alf.21694
4. Sharma P, Finley R, Weese S, et al. Antibiotic prescriptions for outpatient acute rhinosinusitis in Canada, 2007–2013. *PLoS One*. 2017;12:e0181957. DOI:10.1371/journal.pone.0181957
5. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow-up national survey. *JAMA*. 1998;280:1569-75. DOI:10.1001/jama.280.18.1569
6. Guo R, Pittler MH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99:483-95. DOI:10.1016/S1081-1206(10)60375-4
7. Koch AK, Klose P, Lauche R, et al. A systematic review of phytotherapy for acute rhinosinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2016;23:165-9. DOI:10.1159/000447467
8. Macchi A, Terranova P, Castelnovo P. Recurrent acute rhinosinusitis: a single blind clinical study of N-acetylcysteine vs ambroxol associated to corticosteroid therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25:207-17. DOI:10.1177/039463201202500123
9. Neubauer N, Marz RW. Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret(R) sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. *Phytomedicine*. 1994;1:177-81. DOI:10.1016/S0944-7113(11)80061-9
10. Rossi A, Dehm F, Kiesselbach C, et al. The novel Sinupret(R) dry extract exhibits antiinflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*. 2012;83:715720. DOI:10.1016/j.fitote.2012.02.008
11. Marz RW, Ismail C, Popp MA. Profile and effectiveness of a phytogetic combination preparation for treatment of sinusitis. *Wien Med Wochenschr*. 1999;149:202-8.
12. Melzer J, Saller R, Schapowal A, Brignoli R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2006;13:78-87. DOI:10.1159/000091969
13. Jund R, Mondigler M, Stammer H, et al. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2015;135:42-50. DOI:10.3109/00016489.2014.952047
14. Jund R, Mondigler M, Steindl H, et al. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50:417-26. DOI:10.4193/Rhino12.015
15. Jund R, Mondigler M, Steindl H, et al. Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. *MMW Fortschr Med*. 2015;157:6-11. DOI:10.1007/s15006-015-2934-4

16. Passali D, Loglisci M, Passali GC, et al. A prospective open-label study to assess the efficacy and safety of a herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2015;77:27-32. DOI:10.1159/000370123
17. Weber U, Luedtke R, Friese KH, et al. A non-randomised pilot study to compare complementary and conventional treatments of acute sinusitis. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2002;9:99-104. DOI:10.1159/000057271
18. Schoetz K, Erdelmeier C, Germer S, Hauer H. A detailed view on the constituents of EPs 7630. *Planta Med.* 2008;74:667-74. DOI:10.1055/s-2008-1074515
19. Bladt S, Wagner H. From the Zulu medicine to the European phytomedicine Umckaloabo. *Phytomedicine.* 2007;14(Suppl. 6):2-4. DOI:10.1016/j.phymed.2006.11.030
20. Kayser O, Kolodziej H, Kiderlen AF. Immunomodulatory principles of *Pelargonium sidoides*. *Phytother Res.* 2001;15:122-6. DOI:10.1002/ptr.785
21. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J Jr. Investigation of the influence of EPs(R) 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine.* 2011;18:384-6. DOI:10.1016/j.phymed.2010.09.008
22. Lizogub VG, Riley DS, Heger M. Efficacy of a *Pelargonium sidoides* preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Explore (NY).* 2007;3:573-84. DOI:10.1016/j.explore.2007.09.004
23. Riley DS, Lizogub VG, Zimmermann A, et al. Efficacy and tolerability of high-dose pelargonium extract in patients with the common cold. *Altern Ther Health Med.* 2018;24:16-26.
24. Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology.* 2009;47:51-8.
25. Perić A, Gacesa D, Barac A, et al. Herbal drug EPs 7630 versus amoxicillin in patients with uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis: a randomized, open-label study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020;129:969-76. DOI:10.1177/0003489420918266
26. Mullol J, Crespo C, Carre C, Brosa M. Pharmacoeconomics of *Cyclamen europaeum* in the management of acute rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2013;123:2620-5. DOI:10.1002/lary.24167
27. Pfaar O, Mullol J, Anders C, et al. *Cyclamen europaeum* nasal spray, a novel phytotherapeutic product for the management of acute rhinosinusitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology.* 2012;50(1):37-44. DOI:10.4193/Rhino10.096
28. Ponikau JU, Hamilos DL, Barreto A, et al. An exploratory trial of *Cyclamen europaeum* extract for acute rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2012;122:1887-92. DOI:10.1002/lary.23366
29. Gedevarishvili MD, Gogitidze NM, Sikharulidze IS. Reflex mechanisms of nasoparanasal secretion in administration of sinuforte. *Vestn Otorinolaringol.* 2007;(3):54-5.
30. Zalmanovici Trestioreanu A, Barua A, Pertzov B. *Cyclamen europaeum* extract for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD011341. DOI:10.1002/14651858.CD011341.pub2
31. Gottschlich S, Roschmann K, Candler H. Phytomedicines in acute rhinosinusitis: a prospective, non-interventional parallel-group trial. *Adv Ther.* 2018;35:1023-34. DOI:10.1007/s12325-018-0736-7
32. Rantzs U, Vacca G, Duck R, Gillissen A. Anti-inflammatory effects of Myrtol standardized and other essential oils on alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Med Res.* 2009;14(Suppl. 4):205-9. DOI:10.1186/2047-783x-14-s4-205
33. Christoph F, Kaulfers PM, Stahl-Biskup E. In vitro evaluation of the antibacterial activity of beta-triketones admixed to Melaleuca oils. *Planta Med.* 2001;67:768-71. DOI:10.1055/s-2001-18350
34. Behrbohm H, Kaschke O, Sydow K. Effect of the phytogenic secretolytic drug Gelomyrtol forte on mucociliary clearance of the maxillary sinus. *Laryngorhinootologie.* 1995;74:733-7. DOI:10.1055/s-2007-997835
35. Meister R, Wittig T, Beuscher N, de Mey C. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in long-term treatment of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled study. Study Group Investigators. *Arzneimittelforschung.* 1999;49:351-8. DOI:10.1055/s-0031-1300426
36. Gillissen A, Wittig T, Ehmen M, et al. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of GeloMyrtol(R) forte in acute bronchitis. *Drug Res (Stuttg).* 2013;63:19-27. DOI:10.1055/s-0032-1331182
37. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis – results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo. *Laryngorhinootologie.* 1997;76:2377. DOI:10.1055/s-2007-997381
38. Kehr W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope.* 2004;114:738-42. DOI:10.1097/00005537-200404000-00027
39. Paparoupa M, Gillissen A. Is Myrtol(R) standardized a new alternative toward antibiotics? *Pharmacogn Rev.* 2016;10:143-6. DOI:10.4103/0973-7847.194045
40. Aldoghaim FS, Flematti GR, Hammer KA. Antimicrobial activity of several cineole-rich Western Australian Eucalyptus essential oils. *Microorganisms.* 2018;6. DOI:10.3390/microorganisms6040122
41. Yadav N, Chandra H. Suppression of inflammatory and infection responses in lung macrophages by eucalyptus oil and its constituent 1,8-cineole: role of pattern recognition receptors TREM-1 and NLRP3, the MAP kinase regulator MKP-1, and NFkappaB. *PLoS One.* 2017;12:e0188232. DOI:10.1371/journal.pone.0188232
42. Jurgens UR. Anti-inflammatory properties of the monoterpene 1,8-cineole: current evidence for co-medication in inflammatory airway diseases. *Drug Res (Stuttg).* 2014;64:638-46. DOI:10.1055/s-0034-1372609
43. Tesche S, Metternich F, Sonnemann U, et al. The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. Results of a double-blind, randomised, controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265:1355-9. DOI:10.1007/s00405-008-0683-z
44. Bachert C, Thakur M, Weyers S, et al. Reporting clinical trial results of phytomedicines in acute rhinosinusitis: letter to the editor regarding Gottschlich S, Roschmann K, Candler H. *Adv Ther* (2018); 35:1023-1034. doi:10.1007/s12325-018-0736-7. *Adv Ther.* 2019;36:1011-3. DOI:10.1007/s12325-019-00933-6
45. Passali D, Spinosi MC, Crisanti A, Bellussi LM. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med.* 2016;11:18. DOI:10.1186/s40248-016-0054-3
46. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, et al. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:630-7. DOI:10.1067/mai.2000.109056
47. Nayak AS, Settipane GA, Pedinoff A, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:271-8. DOI:10.1016/S1081-1206(10)61954-0
48. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1289-95. DOI:10.1016/j.jaci.2005.08.044
49. Bachert C, Meltzer EO. Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. *Rhinology.* 2007;45:190-6.
50. Meltzer EO, Gates D, Bachert C. Mometasone furoate nasal spray increases the number of minimal-symptom days in patients with acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108:275-9. DOI:10.1016/j.ana.2012.01.015
51. Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD005149. DOI:10.1002/14651858.CD005149.pub4
52. Blasi F, Page C, Rossolini GM, et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med.* 2016;117:190-7. DOI:10.1016/j.rmed.2016.06.015
53. Sadowska AM, Verbraecken J, Darquennes K, De Backer WA. Role of N-acetylcysteine in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1:425-34. DOI:10.2147/copd.2006.1.4.425
54. Bahtouee M, Monavarsadegh G, Ahmadipour M, et al. Acetylcysteine in the treatment of subacute sinusitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Ear Nose Throat J.* 2017;96:E7-11. DOI:10.1177/014556131709600102.

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Заболевания верхних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом

Э.В. Синьков✉

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

Аннотация

Среди заболеваний ЛОР-органов у пациентов с муковисцидозом ведущим является хронический риносинусит. Дыхательный эпителий, выстилающий поверхность верхних и нижних дыхательных путей (ДП), имеет одинаковое строение. И, как следствие, у пациентов с муковисцидозом наряду с бронхиальным деревом в воспалительный процесс вовлекаются верхние отделы ДП, при этом развивается хронический риносинусит. Нарушение дренажной функции приводит к застою инфицированной густой слизи. Необходимы своевременное обследование и лечение патологии верхних ДП у больных муковисцидозом. В хирургическом лечении методом выбора является расширенная эндоскопическая функциональная риносинусохирургия. Наблюдение ЛОР-врачом и консервативное лечение полипозного риносинусита должны проводиться в течение всей жизни пациента с муковисцидозом.

Ключевые слова: муковисцидоз, хронический риносинусит

Для цитирования: Синьков Э.В. Заболевания верхних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 441–444. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201024

REVIEW

Upper respiratory tract diseases in patients with cystic fibrosis

Eduard V. Sinkov✉

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

Abstract

Among ENT organ diseases in patients with cystic fibrosis, chronic rhinosinusitis is leading. The respiratory epithelium lining the surface of the upper and lower respiratory tract has the same structure. And as a result, in patients with cystic fibrosis, along with the bronchial tree, the upper respiratory tract is involved in the inflammatory process, while chronic rhinosinusitis develops. Impaired drainage leads to stagnation of infected thick mucus. Timely examination and treatment of upper respiratory pathology in patients with cystic fibrosis is needed. In surgical treatment, the method of choice is extended FESS. Observation by an ENT physician and conservative treatment of polypose rhinosinusitis should be carried out throughout the life of a patient with cystic fibrosis.

Keywords: cystic fibrosis, chronic rhinosinusitis

For citation: Sinkov EV. Upper respiratory tract diseases in patients with cystic fibrosis. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 441–444. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201024

Вовлечение в патологический процесс верхних отделов дыхательных путей (ДП) у больных муковисцидозом является важной и неотъемлемой частью этого заболевания. Последствия мутации гена муковисцидоза представляют собой патологические изменения, возникающие в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух и приводящие к выключению функции мукоцилиарного транспорта. Наряду с хроническим бронхолегочным процессом и синдромом мальабсорбции хронический риносинусит (ХРС) с его типичными проявлениями является важной составляющей частью данного заболевания [1]. Помимо того, что околоносовые пазухи – резервуар для накопления патогенов, врачам хорошо известен тот факт, что на фоне течения ХРС значительно снижается качество жизни пациентов. Достижения современной медицины в последние десятилетия значительно увеличили ожидаемую продолжительность жизни у больных муковисцидозом, и на этом фоне произошло усиление внимания к диагностике и лечению заболеваний полости носа и околоносовых пазух у данной группы пациентов [2]. До сих пор ведутся дискуссии о степени влияния ХРС на поддержание или усиление воспаления в нижележащих отделах ДП на фоне муковисцидоза [3].

Несмотря на то, что муковисцидоз фенотипически очень разнообразен, поражение бронхолегочной системы и верхних отделов ДП встречали у 90–100% больных [2, 4, 5]. Коэффициент встречаемости полипозной ткани в полости носа у пациентов с муковисцидозом, по всей видимости, зависит от возраста. Наиболее распространен полипоз носа у детей в возрастной группе от 4 до 12 лет. Частота встречаемости полипозной ткани в полости носа в детском возрасте, по данным разных авторов, составляет до 25% случаев [6–8].

В России, по данным регистра, полипозные изменения полости носа и околоносовых пазух в 2015 г. зарегистрированы у 19,6% пациентов с муковисцидозом, в 2016 г. – у 20,46%. Из них дети – это 18,8 и 18,95% (в 2015 и 2016 гг. соответственно). У взрослых в 2015 г. полипы носа выявлены в 23,9% случаев, в 2016 г. – в 28,8% [9].

Интересен тот факт, что при исследовании генотипа и фенотипа у больных полипозно-гнойным риносинуситом зафиксировали, что более тяжелое течение заболевания наблюдается у пациентов с I–III классами мутаций [10]. В европейских странах, по данным Европейского респираторного общества, в 2017 г. высокий риск развития поли-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Синьков Эдуард Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: 1178461@mail.ru

✉ Eduard V. Sinkov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: 1178461@mail.ru

позного риносинусита наблюдался у гомозигот по F508del и носителей других тяжелых мутаций [6].

Нарушение функции трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза с дефицитом катионов натрия в назальной слизи ведет к нарушению ее реологических свойств, происходит выраженное сгущение ее нижнего слоя (золя), в котором находятся реснички мерцательного эпителия, и в итоге выключается функция мукоцилиарного клиренса в полости носа и околоносовых пазухах. Затем застой слизи с бактериальной колонизацией и формированием биопленок инициирует процесс воспалительной реакции, который, в свою очередь, ведет к значительной перестройке слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. У пациентов с муковисцидозом при гистологическом исследовании слизистой оболочки полости носа обычно обнаруживаются потеря эпителиоцитами ресничек, увеличение в объеме слизистых желез, истончение базальной мембраны и формирование полипов в основном за счет утолщения слизистой оболочки. На этом фоне происходит массивный приток нейтрофилов и Th1-лимфоцитов с выделением цитокинов и других провоспалительных медиаторов: интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1, 3, 6 и 8, фактора некроза опухоли α , молекул межклеточной адгезии ICAM-1. Болезнетворные бактерии сенсибилизируют эпителий к фактору некроза опухоли α , что ведет к его массивной деструкции собственными фагоцитами, что, в свою очередь, усугубляет воспалительный процесс [11, 12].

Изменения электролитного состава в синоназальной слизи приводят к изменению уровня кислотности, сдвигу в кислую сторону и в то же время к подавлению факторов неспецифической и специфической защиты. Происходит нарушение процессов аутофагии, снижение уровня в синоназальной слизи оксида азота (NO), обладающего прямым цитотоксическим действием на грамотрицательные бактерии. Все указанное ведет к инактивации мукоцилиарного клиренса.

Значительно снижается функция антимикробных белков слизи ДП. Происходит инактивация лизоцима, человеческого β -дефензина-3 и кателицидин-связанного пептида LL-37, ведущего к дисфункции вырабатываемого макрофагами и гранулоцитами синоназального и бронхопульмонального протеина, обладающего противомикробными свойствами к *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) и *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*), а также к блокаде утечки ионов натрия с поверхности слизистой через эпителиальные натриевые каналы [6, 11]. Нарушение механизмов защиты эпителия слизистой оболочки при муковисцидозе ведет к ранней (сразу после рождения ребенка) и пожизненной колонизации ДП грамотрицательными бактериями. Воспалительный процесс затрагивает не только все отделы слизистой оболочки верхних ДП (ВДП), но и костные стенки околоносовых пазух и полости носа. Развивается асептический остеомиелит, что способствует персистенции ХРС [11, 13, 14]. Склонность к асептическому воспалению, усиление системного иммунного ответа и незавершенный фагоцитоз с распадом фагоцитов приводят к скоплению вязкого содержимого в просвете околоносовых пазух и полости носа. В результате происходит утолщение слизистой околоносовых пазух, сужение естественных соустьев и закупорка полипами и густым отделяемым с примесью гноя, что изолирует пазухи от внешней среды, позволяя интенсивно размножаться болезнетворным бактериям в течение всей жизни больного муковисцидозом и формируя отдельный микробиом.

В детской практике фактически с рождения при бактериологическом исследовании посевов и полости носа обнаруживается *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). В дальнейшем при появлении полипозно-гнойного риносинусита ведущими

возбудителями становятся *S. aureus* и *H. influenzae*. Начиная со школьного возраста, у детей возникает синегнойная инфекция [7]. Впоследствии при развитии полипозно-гнойного риносинусита у дошкольников основными возбудителями при посевах из пазух носа считаются *S. aureus* и *H. influenzae*. С 8-летнего возраста у детей происходит присоединение синегнойной инфекции [4, 15]. У больных муковисцидозом с возрастом микрофлора становится менее разнообразной, чаще с преобладанием *P. aeruginosa*. По литературным данным, синегнойная палочка высевается из секрета ВДП у взрослых в 48–57% случаев (наиболее часто высеваемый из ВДП микроорганизм) [16]. Четко установлено, что *P. aeruginosa* в 4% случаев продолжает высеваться из ВДП после успешной эрадикации ее из легких и требует контроля и последующего лечения [10, 16]. При более легком течении ХРС возможно некоторое разнообразие микробиоты (*S. aureus*, *Escherichia coli*, *H. influenzae*, *Micobacteriae nontuberculosis*, *Acinetobacter* spp.). При тяжелых и осложненных вариантах ХРС флора становится однородной за счет какого-либо из возбудителей: *B. cepacia* complex, *Achromobacter xylosoxidans* (*A. xylosoxidans*) либо *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), чья резистентность к антибактериальной терапии возрастает с течением времени [6, 7].

В плане диагностики патогенов, вызывающих риносинусит у пациентов с муковисцидозом, обычно используют культуральные методы и полимеразную цепную реакцию. Материал для последующего бактериологического исследования, полученный в виде мазка со слизистой оболочки полости носа, бывает малоинформативным, поскольку микрофлора среднего носового хода и околоносовых пазух может существенно отличаться [6, 13]. Данные для дальнейшего бактериологического анализа рекомендуют получать непосредственно из околоносовых пазух путем промывания или активной аспирации во время проведения диагностической пункции верхнечелюстной пазухи, либо осуществлять забор биоматериала из пазух носа непосредственно в процессе операции. Допустимо получение материала со слизистой оболочки околоносовой пазухи во время хирургического вмешательства стерильным тампоном или путем сбора лаважной жидкости из пазухи.

Пациенты с муковисцидозом активно предъявляют жалобы, связанные с заболеванием верхних отделов ДП, всего лишь в 10–15% случаев. Количество полученных претензий во время осмотра не совпадает с результатами объективных методов обследования больных. В связи с этим возникает необходимость проведения объективного обследования всех пациентов с муковисцидозом. Наиболее часто при ХРС у больных муковисцидозом встречаются следующие жалобы: заложенность носа (80%), ринорея (50%), постназальный затек, кашель (60%), разлитая головная боль разной интенсивности (32%), боль и чувство тяжести в проекции околоносовых пазух – facial pain (50%), нарушения обоняния вплоть до аносмии (25%).

Врач-оториноларинголог применяет такие методы обследования, как наружный осмотр, при котором обычно выявляется деформация лицевого скелета (расширение корня носа, гипертелоризм, проптоз), передняя риноскопия; эндоскопическое исследование полости носа, позволяющее оценить степень отека и гиперемии слизистой оболочки, количество и характер отделяемого из носа (серозное, слизистое, гнойное, кровянистое), обнаружить место поступления патологического отделяемого в полость носа, при выявлении полипозной ткани определить ее характер и размер, зафиксировать медиальное выпячивание латеральной стенки полости носа. Также осуществляются другие методы эндоскопического исследования полости носа и носоглотки: назофарингоскопия, помогающая оценить наличие и размер аденоидных вегетаций, присутствие и характер патологического отделяемого в

носоглотке, и риноскопия, проводить которую необходимо абсолютно всем пациентам с установленным диагнозом муковисцидоза при отсутствии выраженной симптоматики не реже 1 раза в 6 мес в течение всей жизни, а при наличии подтвержденного ХРС требуется наблюдение врачом-оториноларингологом с осмотрами не реже 1 раза в 3 мес. Перед планируемым проведением трансплантации легких больному необходимо пройти обследование у оториноларинголога не более чем за 1 мес до операции. Методы объективной визуализации – мультиспиральная и конусно-лучевая компьютерные томографии – должны применяться у всех пациентов с заболеванием с 5-летнего возраста (по показаниям и раньше) 1 раз в год в течение всей жизни. Поражение околоносовых пазух у больных муковисцидозом определяется в очень раннем детском возрасте (как только начинают формироваться околоносовые пазухи) даже при бессимптомном течении заболевания [4, 15]. От 90 до 100% пациентов с муковисцидозом старше 8 мес уже имеют подтверждающие данное заболевание лучевые признаки, на серии компьютерных томографий обычно определяется тотальное заполнение околоносовых пазух [6, 17]. Данные изменения в околоносовых пазухах имеют большое диагностическое значение, поскольку их отсутствие является основанием усомниться в диагнозе муковисцидоза [18]. У взрослых пациентов с заболеванием могут встречаться такие характерные рентгенологические признаки, как гипоплазия либо аплазия лобных и клиновидных пазух, деминерализация и латерализация крючковидного отростка, медиальное выпячивание латеральной стенки полости носа.

Консервативные способы лечения включают в себя системную и топическую антибактериальную терапию с учетом чувствительности возбудителей. Активно используют муколитики (дорназа альфа, гипертонический 2–4% раствор по 3 мл 1 или 2 раза в сутки). Муколитические свойства препарата Пульмозим (дорназа альфа) доказали свою эффективность при местном применении, что отражено в работах отечественных и зарубежных ученых (уровень доказательности I, класс рекомендаций A) [6, 19, 20].

Топические глюкокортикостероиды входят во все стандартизированные схемы лечения ХРС как в России, так и за рубежом. Интраназальные глюкокортикостероиды повсеместно используют при лечении пациентов с полипозным риносинуситом на фоне муковисцидоза (уровень доказательности I, класс рекомендаций A). С юридической точки зрения лишь мометазона фураат можно рекомендовать взрослым больным для лечения ХРС наряду с рекомендациями его применения у детей и взрослых при лечении аллергического ринита [22]. Согласно клиническим рекомендациям при муковисцидозе показано применение мометазона 200 мкг/сут для детей с 2 лет курсом от нескольких недель и более, для взрослых – 400 мкг/сут интраназально курсом от 2 мес и более [6].

Для санации околоносовых пазух проводят хирургическое вмешательство с последующим консервативным лечением. Целью хирургического лечения помимо санации являются восстановление носового дыхания и создание условий для адекватного дренирования околоносовых пазух на максимально возможный срок. Эндоскопическая функциональная риносинусхирургия (FESS – functional endoscopic sinus surgery) – малоинвазивный, органосохраняющий, физиологичный метод хирургического лечения заболеваний носа и околоносовых пазух, который широко применяется в настоящее время во всем мире. Европейскими экспертами рекомендуется методика расширенной эндоскопической функциональной риносинусхирургии. Она подразумевает максимальное увеличение естественных сообщений околоносовых пазух для профилактики застоя слизи и ретенноза соустьев в послеоперационном периоде.

ХРС является неотъемлемой частью такого заболевания, как муковисцидоз, и требует постоянного (пожизненного) наблюдения и лечения. Проведение диагностических мероприятий в отношении риносинусита должно проводиться как можно раньше с целью своевременного лечения и, как следствие, снижения микробной обсемененности верхних отделов ДП.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

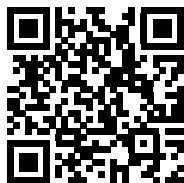
Литература/References

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.: Медпрактика, 2014 [Kapranov NI, Kashirskaia NYU. Cystic Fibrosis. Moscow: Medpraktika, 2014 (in Russian)].
- Mak GK, Henig NR. Sinus disease in cystic fibrosis. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2001;21(1):51-63. DOI:10.1385/crai:21:1:51
- Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680-9. DOI:10.1164/rccm.201207-1160oe
- Oomen KP, April MM. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. *Int J Otolaryngol*. 2012;2012:789572. DOI:10.1155/2012/789572
- Mainz JG, Schumacher U, Schädlich K, et al. Sino nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0%) in CF patients with chronic rhinosinusitis – Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J Cyst Fibros*. 2016;15(6):e57-e66. DOI:10.1016/j.jcf.2016.05.003
- Hamilos DL. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C, Bourdin A, Chanez P, et al. *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph)*. European Respiratory Society, 2017; p. 48-66. DOI:10.1183/2312508x.10009616
- Berkhout MC, Klerx-Melis F, Fokkens WJ, et al. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15(6):816-24. DOI:10.1016/j.jcf.2016.03.004
- 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):686-9. DOI:10.1016/j.ijporl.2013.01.018
- Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 г. М.: Медпрактика-М, 2017; с. 41-7 [Registr bolnykh mukovistsidomom v Rossiiskoi Federatsii. 2016 g. Moscow: Medpraktika-M, 2017; p. 41-7 (in Russian)].
- Berkhout MC, Rijntjes E, El Bouazzaoui LH, et al. Importance of bacteriology in upper airways of patients with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(5):525-9. DOI:10.1016/j.jcf.2013.01.002
- Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Пшонкина Д.М. Некоторые аспекты проблемы хронического риносинусита. *Лечащий врач*. 2017;10:34-8 [Svistushkin VM, Nikiforova GN, Pshonkina DM. Nekotorye aspekty problemy khronicheskogo rinosinuita. *Lechashchii vrach*. 2017;10:34-8 (in Russian)].
- Арефьева Н.А., Вишняков В.В., Иванченко О.А., и др. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. Под ред. А.С. Лопатина. Российское общество ринологов. М.: Практическая медицина, 2014 [Arefeva NA, Vishniakov VV, Ivanchenko OA, et al. Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, diagnosis and treatment principles. Clinical guidelines. Ed. AS Lopatin. Russian Society of Rhinologists. Moscow: Practical Medicine, 2014 (in Russian)].
- Полипозный риносинусит. КР 316. Клинические рекомендации. Национальная ассоциация оториноларингологов, 2016. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii>. Ссылка активна на 14.06.2021 [Polypoid rhinosinusitis. KR 316. Clinical guidelines. National Association of Otorhinolaryngologists, 2016. Available at: <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii>. Accessed: 14.06.2021 (in Russian)].
- Крюков А.И., Студеный М.Е., Артемьев М.Е., и др. Лечение пациентов с риносинуситом: возможности консервативного и оперативного воздействия. *Медицинский совет*. 2012;11:92-6 [Kriukov AI, Studeniy ME, Artemev ME, et al. Lechenie patsientov s rinosinuitami: vozmozhnosti konservativnogo i operativnogo vozdeistviia. *Meditinskii sovet*. 2012;11:92-6 (in Russian)].
- Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И., и др. Персистенция *Burkholderia cepacia* у больных муковисцидозом. *ЖМЭИ*. 2012;4:93-8 [Chernukha Mlu, Shaginyan IA, Kapranov NI, et al. Persistentsiia *Burkholderia cepacia* u bolnykh mukovistsidomom. *ZhMEI*. 2012;4:93-8 (in Russian)].
- Godoy JM, Godoy A, Ribalta G, Largo I. Bacterial Pattern in Chronic Sinusitis and Cystic Fibrosis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2011;145(4):673-6. DOI:10.1177/0194599811407279
- Bonestroo HJ, de Winter-de Groot KM, van der Ent CK, Arets HG. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: do not neglect the upper airways. *J Cyst Fibros*. 2010;9(2):130-4. DOI:10.1016/j.jcf.2010.01.001

18. Cipolli M, Canciani M, Cavazzani M, et al. Ear Disease Is Not a Common Complication in Cystic Fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1993;152(3):265-6. DOI:10.1007/BF01956160
19. Shwachman H, Kulczycki LL, Mueller HL, Flake CG. Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1962;30:389-401.
20. Мартынова И.В. Особенности течения хронического риносинусита и его клиническое значение в патологии нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012 [Martynova IV. Features of the course of chronic rhinosinusitis and its clinical significance in the pathology of the lower respiratory tract in children with cystic fibrosis. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2012 (in Russian)].
21. Tandon R, Derkay C. Contemporary Management of Rhinosinusitis and Cystic Fibrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11(1):41-4. DOI:10.1097/00020840-200302000-00009
22. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH. International Consensus Statement on Allergy And Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(Suppl. 1):S3-21. DOI:10.1002/alr.21694

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Исследование потенциала препаратов на основе экстрактов лекарственных растений в отношении подавления репликации SARS-CoV-2: пилотное исследование*

Микела Луиза Де Пеллегрин¹, Анетт Рорхофер², Филипп Шустер¹, Барбара Шмидт^{1,2}, Филипп Петербургс^{✉3}, Андре Гесснер^{1,2}

¹Институт клинической микробиологии и гигиены, Университетская больница Регенсбурга, Регенсбург, Германия;

²Институт медицинской микробиологии и гигиены, Университет Регенсбурга, Регенсбург, Германия;

³«Бионорика СЕ», Ноймаркт, Германия

Аннотация

Актуальность. Лекарственные средства растительного происхождения давно и успешно применяются в лечении самых разных заболеваний, в том числе и вирусной этиологии. Тем не менее до настоящего времени не изучалось их влияние на репликацию коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2).

Цель. Оценить потенциал препаратов на основе валидированных растительных экстрактов – РЭ (Бронхипрет, Бронхипрет ТП, Тонзилгон Н, Синупрет экстракт, Тонзипрет) в отношении их способности к подавлению репликации SARS-CoV-2 in vitro.

Материалы и методы. Клетки Веро (Vero), инкубированные с РЭ различной концентрации, были инфицированы вирусом SARS-CoV-2. Через 48 ч репликация вируса (количество копий вирусной РНК в супернатанте клеточной культуры) определялась методом количественной полимеразной цепной реакции.

Результаты. Количество копий РНК SARS-CoV-2 под действием нецитотоксических концентраций препарата Бронхипрет ТП снизилось в 1 тыс. раз, а в результате воздействия препаратов Тонзилгон Н и Тонзипрет – в 10 раз.

Заключение. Некоторые из исследуемых РЭ in vitro продемонстрировали многообещающую противовирусную активность. Целесообразно проведение дальнейших, в том числе клинических, исследований их активности в отношении SARS-CoV-2 при лечении коронавирусной инфекции (COroNaVirus Disease 2019 – COVID-19).

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, репликация вируса, растительные препараты, Бронхипрет, Бронхипрет ТП, Тонзилгон Н, Синупрет экстракт, Тонзипрет

Для цитирования: Де Пеллегрин М.Л., Рорхофер А., Шустер Ф., Шмидт Б., Петербургс Ф., Гесснер А. Исследование потенциала препаратов на основе экстрактов лекарственных растений в отношении подавления репликации SARS-CoV-2: пилотное исследование. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 445–450. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.200989

ORIGINAL ARTICLE

A study of the potential of medicinal plant extracts in suppression of SARS-CoV-2 replication: a pilot study*

Michela Luisa De Pellegrin¹, Anette Rohrhofer², Philipp Schuster¹, Barbara Schmidt^{1,2}, Philipp Peterburs^{✉3}, Andre Gessner^{1,2}

¹Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany;

²Institute of Medical Microbiology and Hygiene, University of Regensburg, Regensburg, Germany;

³Bionorica SE, Kerscheneisterstraße 11–15, 92318 Neumarkt, Germany

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Петербургс Филипп** – «Бионорика СЕ».
E-mail: Philipp.Peterburs@bionorica.de

Де Пеллегрин Микела Луиза – Институт клинической микробиологии и гигиены, Университетская больница Регенсбурга

Рорхофер Анетт – Институт медицинской микробиологии и гигиены, Университет Регенсбурга

Шустер Филипп – Институт клинической микробиологии и гигиены, Университетская больница Регенсбурга

Шмидт Барбара – Институт клинической микробиологии и гигиены, Университетская больница Регенсбурга; Институт медицинской микробиологии и гигиены, Университет Регенсбурга

Гесснер Андре – Институт клинической микробиологии и гигиены, Университетская больница Регенсбурга; Институт медицинской микробиологии и гигиены, Университет Регенсбурга

✉ **Philipp Peterburs** – Bionorica SE.
E-mail: Philipp.Peterburs@bionorica.de

Michela Luisa De Pellegrin – Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University Hospital Regensburg

Anette Rohrhofer – Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University of Regensburg

Philipp Schuster – Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University Hospital Regensburg

Barbara Schmidt – Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University Hospital Regensburg; Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University of Regensburg

Andre Gessner – Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University Hospital Regensburg; Institute of Clinical Microbiology and Hygiene, University of Regensburg

*Статья публикуется на основании лицензии в соответствии с правилами Международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

Abstract

Relevance. Medicinal products of plant origin have long been successfully used in the treatment of various diseases, including those of viral etiology. Nevertheless, their effect on the replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) has not been studied so far.

Objective. To evaluate the potential of drugs based on validated plant extracts – RE (Bronchipret, Bronchipret TP, Tonsilgon N, Sinupret extract, Tonsipret) with respect to their ability to suppress SARS-CoV-2 replication in vitro.

Materials and methods. Vero cells (Vero) incubated with RE of different concentrations were infected with SARS-CoV-2 virus. After 48 h the virus replication (the number of viral RNA copies in cell culture supernatant) was determined by quantitative polymerase chain reaction.

Results. SARS-CoV-2 RNA copy number under the action of non-cytotoxic concentrations of Bronchipret TP decreased by 1000 times and by 10 times under the action of drugs Tonsilgon N and Tonsipret.

Conclusion. Some of the studied REs in vitro demonstrated promising antiviral activity. It is advisable to conduct further, including clinical, studies of their activity against SARS-CoV-2 in the treatment of coronavirus infection (CoronaVirus Disease 2019 – COVID-19).

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, virus replication, herbal medicines, Bronchipret, Bronchipret TP, Tonsilgon, Sinupret extract, Tonsipret

For citation: De Pellegrin ML, Rohrhofer A, Schuster P, Schmidt B, Peterburs P, Gessner A. A study of the potential of medicinal plant extracts in suppression of SARS-CoV-2 replication: a pilot study. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (9): 445–450. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.200989

Введение

Масштабность распространения и тяжесть клинических проявлений инфекции, инициированной SARS-CoV-2, стали причинами пандемии и чрезвычайной ситуации международного значения в общественном здравоохранении. По имеющимся данным, уже 10 февраля 2020 г. во всем мире зарегистрировано более 107 млн подтвержденных случаев инфекции и более 2,34 млн летальных исходов [1]. Известно, что COVID-19 поражает главным образом респираторную систему, что может проявляться тяжелым или крайне тяжелым поражением легких, развитием дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома. Вместе с тем частыми клиническими проявлениями инфекционного процесса признаны и легкие/умеренно выраженные гриппоподобные симптомы – лихорадка, кашель, миалгия, боль в горле, нарушение обоняния и осязания [2, 3].

Многочисленные научные, экспериментальные и клинические исследования, проводимые учеными во всем мире, сосредоточены в настоящее время не только на создании безопасных и эффективных вакцин [4], но и на разработке методов лекарственной терапии [5], способных как оказывать специфическое воздействие на вирусные или клеточные структуры-мишени, так и обеспечивать неспецифическое влияние – облегчать тяжесть/выраженность клинической симптоматики, ассоциированной с SARS-CoV-2, обладая при этом благоприятным профилем безопасности.

В этой связи невозможно не отметить значимость лекарственных средств растительного происхождения с подтвержденной эффективностью и безопасностью, широко используемых в комплексной терапии заболеваний, в том числе инфекционного генеза. Одно из доказательств признания ценности препаратов растительного происхождения – присуждение Нобелевской премии по медицине и физиологии за открытие артемизинина – препарата, обладающего эффективным действием в отношении возбудителя тропической малярии, полученного из полыни однолетней [6].

В работах, посвященных исследованию терапевтического потенциала лекарственных растений, встречаются и данные об их многообещающей противовирусной активности [7], способностях влиять на различные стадии репликации вируса и/или стимулировать процессы регенерации, модулировать иммунный ответ организма-хозяина. Кроме того, содержащиеся в растениях биологически активные вещества – флавоноиды, терпеноиды, полисахариды и гликозилированные продукты метаболизма, определяющие разносторонний характер действия лекарственных растений, – широко применяются в современной медицине, в том числе при заболеваниях респираторного тракта, благодаря наличию у них противовоспалительного или противовирусного действия. В растительных экстрактах (РЭ), состоящих из множества молекулярных компонентов, механизмы противовирусного действия могут сочетаться, оказывая дополнительный или даже синергический эффект [8].

Активные составляющие хорошо известных и давно присутствующих на фармацевтическом рынке растительных лекарственных препаратов обладают противовирусной

активностью или стимулируют механизмы противовирусной защиты [9–11]. Так, в рандомизированном клиническом исследовании показана безопасность и хорошая переносимость препарата Тонзилгон® Н у детей с острым вирусным тонзиллитом [8, 12], в других работах продемонстрированы преимущества этого фитопрепарата как в отношении облегчения симптомов у пациентов, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр [12], так и в подавлении репликации респираторно-синцитиального вируса в культуре клеток и у лабораторных животных [13]. Применение препарата Синупрет® экстракт (BNO-1016) эффективно в качестве средства симптоматической терапии острого риносинусита. Препарат способствует значительному уменьшению выраженности симптомов, характеризуясь при этом сравнимой с плацебо частотой нежелательных явлений [14–18]. В исследовании in vitro продемонстрирована его противовирусная активность в отношении ряда респираторных вирусов человека, включая вирус гриппа А и респираторно-синцитиальный вирус [19].

Исследуемые в настоящей экспериментальной работе безрецептурные лекарственные препараты хорошо изучены и производятся из растительного сырья с помощью инновационных технологических методов. Эти препараты содержат предельно точные композиции действующих веществ, имеют благоприятный профиль безопасности и предназначены для лечения заболеваний дыхательных путей. Тем не менее ни один из этих растительных препаратов не изучался на предмет их потенциальной активности в отношении SARS-CoV-2 – наиболее актуального в настоящее время респираторного патогена. Авторами публикации представлены данные пилотных экспериментов, в которых in vitro оценивался потенциал различных РЭ в отношении подавления репликации вируса SARS-CoV-2.

Материалы и методы**Экстракты**

Исследованы следующие препараты (производитель «Биссерока СЕ», Ноймаркт-ин-дер-Оберпфальц, Германия):

Бронхипрет® (БРО). Активные вещества: трава тимьяна (*Thymus vulgaris* L. или *Thymus zygis* L.) и плюща вьющегося (*Hedera helix* L.).

Смесь жидких экстрактов травы тимьяна [экстракционный растворитель (ЭР): раствор аммиака 10% (m/m)/глицерин 85% (m/m)/этанол 90% (v/v)/вода (1:20:70:109); коэффициент экстракции (КЭ): 1:2–2,5] и листьев плюща вьющегося [ЭР этанол 70% (v/v); КЭ: 1:1] аналогично сиропу Бронхипрет®, с соотношением жидких экстрактов тимьяна и плюща – 10:1. С целью минимизации содержания этанола в тест-системе смесь экстрактов деалкоголизировали ротационным выпариванием до конечного содержания этанола 1% (v/v). Для контроля потери летучих компонентов с концентратом проведены специальные испытания на подлинность.

Бронхипрет® ТП (БРО ТП). Активные вещества: трава тимьяна (*Thymus vulgaris* L. или *Thymus zygis* L.) и корень примулы [*Primula veris* L. или *Primula elatior* (L.) Hill].

Смесь натуральных сухих экстрактов травы тимьяна [ЭР: этанол 70% (v/v); КЭ: 6–10:1] и корня примулы [ЭР: этанол 47% (v/v); КЭ: 6–7:1], аналогичных содержащимся в препарате Бронхипрет® ТП, в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, без вспомогательных веществ, с конечным соотношением сухих экстрактов тимьяна/примулы – 2,67:1.

Тонзилгон® Н (ТОН). Активные вещества: корень алтея лекарственного (*Althaea officinalis* L.), цветки ромашки (*Matricaria recutita* L.), трава хвоща (*Equisetum avense* L.), листья грецкого ореха (*Juglans regia* L.), трава тысячелистника (*Achillea millefolium* L.), кора дуба (*Quercus robur* L.), трава одуванчика (*Taraxacum officinale* F.H. Wiggers).

В 100 г каплей для приема внутрь содержится 29 г водно-спиртового экстракта (ЭР с объемной долей этанола 59%, смесь лекарственного растительного сырья: корень алтея лекарственного 0,4 г, цветки ромашки 0,3 г, трава хвоща 0,5 г, листья грецкого ореха 0,4 г, трава тысячелистника 0,4 г, кора дуба 0,2 г, трава одуванчика 0,4 г. Общее содержание этанола – 19%. С целью минимизации его содержания в тест-системе смесь РЭ деалкоголизировали [$>0,5\%$, (v/v)] ротационным выпариванием. Качество деалкоголизированного испытуемого образца по показателю «Количественное определение» соответствовало требованиям для препарата Тонзилгон® Н в форме капель для приема внутрь, что подтверждено результатами испытаний на подлинность и количественным анализом.

Синупрет® экстракт (СИНэ). Активные вещества: корень горечавки (*Gentiana lutea* L.), цветки примулы (*Primula veris* L.), трава щавеля (*Rumex crispus* L.), цветки бузины (*Sambucus nigra* L.), трава вербены (*Verbena officinalis* L.).

Комбинированный натуральный сухой экстракт (BNO 1011) корня горечавки, цветков примулы, травы щавеля, цветков бузины, травы вербены в соотношении 1:3:3:3:3 [ЭР: этанол 51% (v/v); КЭ: 3–6:1], аналогично препарату Синупрет® экстракт, таблетки, покрытые оболочкой, без вспомогательных веществ.

Тонзипрет® (ТОП). Активные вещества: экстракт перца кайенского (*Capsicum annuum* L.), экстракт гваякового дерева (*Guaiacum officinale* L./*Guaiacum sanctum* L.) настойка лаконоса американского (*Phytolacca americana* L.).

Гомеопатический препарат для лечения боли в горле, в форме таблеток для рассасывания, содержащий экстракты перца кайенского 37,5% в разведении D3, гваякового дерева 37,5% в разведении D3, матричную настойку лаконоса американского 25,0%. С целью минимизации содержания этанола в тест-системе смесь деалкоголизирована [$>0,5\%$ (v/v)] ротационным выпариванием, при этом качество деалкоголизированного испытуемого образца соответствовало требованиям для производства растительного лекарственного препарата Тонзипрет®, что подтверждено результатами испытаний на подлинность.

Концентрация этанола в экстрактах БРО, ТОН и ТОП была доведена до 0,37%. Концентрация экстрактов, входящих в состав БРО ТП и СИНэ, – до 100 мг/мл.

РЭ центрифугированы со скоростью 3000 об/мин в течение 10 мин и стерилизованы путем фильтрации (диаметр пор фильтра – 0,22 мкм). С целью получения исходного раствора для экспериментов концентрация этанола доведена до 0,37% с помощью фосфатно-солевого буферного

раствора (Ф-СБР). Для экспериментов были подготовлены двукратные серийные разведения соответствующего исходного раствора в разведении 1:10 до получения разведения 1:2560 в среде Игла в модификации Дульбекко (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium* – DMEM); для контроля в качестве растворителя использовали этанол той же концентрации, что и в испытуемых образцах.

Клетки и вирусы

В качестве клеток-хозяев для выращивания вируса использовались клетки Веро [20], в соответствии со стандартными процедурами культивируемые в среде DMEM, в атмосфере с содержанием 5% CO₂, при температуре 37°C. Клетки засеивались в 96-луночные планшеты и инфицировались изолятом SARS-CoV-2 при множественности заражения 0,05 в течение 24 ч в присутствии одного из РЭ (в серийных двукратных разведениях) или растворителя, используемого для контроля. Перед сбором супернатантов клеточных культур и определением вирусной РНК (методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией в реальном времени [21], с использованием системы StepOnePlus™ – Thermo Fisher Scientific – с фagosыми частицами MS2 для экзогенного внутреннего контроля) клетки инкубировали в течение 24 ч в присутствии РЭ. Токсичность экстрактов оценивалась в течение 48 ч с помощью колориметрического теста [22]. Полумаксимальную ингибирующую (Inhibition Concentration – IC₅₀) и полумаксимальную цитотоксическую концентрации (Cytotoxic Concentration – CC₅₀) определяли с помощью GraphPadPrism (версия 8.4.2). Значимой считалась токсичность $\geq 50\%$.

Для оценки инактивации вируса вне клеток исходное разведение вируса SARS-CoV-2 (100 мкл), содержащее 4 тыс. бляшкообразующих единиц, инкубировали при комнатной температуре с выбранными РЭ (100 мкл) в течение 15 или 60 мин (инкубация в течение 60 мин выступала в качестве контроля). Инкубирование прекращали добавлением 800 мкл DMEM с последующим титрованием на клетках Веро. Лунки промывали через 120 мин после заражения и вновь инкубировали в отсутствие РЭ на протяжении 48 ч. Титры измерялись количественно, путем определения инфицирующей дозы в культуре ткани (Median Tissue Culture Infectious Dose – TCID₅₀) [23].

Статистика

Статистические расчеты выполнялись с использованием логарифмически трансформированных данных вирусной нагрузки в супернатантах клеточных культур, сравниваемых с разведением 1:2560. Проводился однофакторный дисперсионный анализ с повторным измерением и множественным сравнением Даннета. Значимым считали уровень $p > 0,05$.

Результаты

В ходе эксперимента установлено, что высокие концентрации РЭ оказывали дозозависимое токсическое воздействие (табл. 1). Оценка противовирусной активности РЭ при нецитотоксических концентрациях (рис. 1) показала, что БРО и СИНэ не оказывали существенного влияния на снижение количества копий вирусной РНК. В то же время ее

Рис. 1. Снижение количества копий РНК SARS-CoV-2 под действием РЭ.

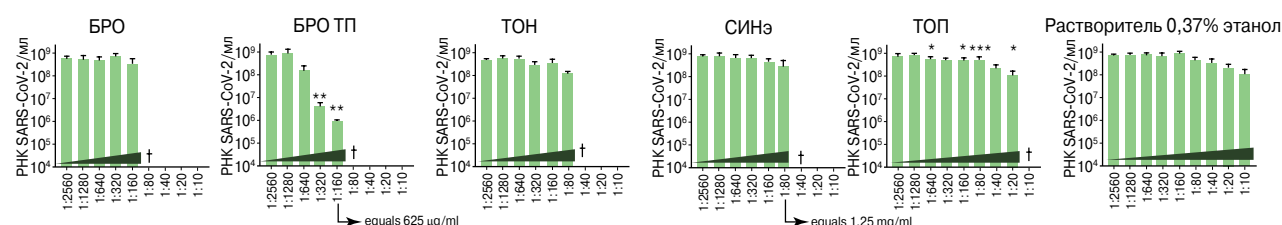


Таблица 1. Цитотоксичность РЭ в клетках Веро. CC_{50} определенная с помощью колориметрического теста

Препарат	Неинфицированные клетки	Инфицированные клетки
БРО	1:174	1:153
БРО ТП	1:153,5 (651 мкг/мл)	1:156,7 (638 мкг/мл)
ТОН	1:94,6	1:73,8
СИНэ	1:58,9 (1698 мкг/мл)	1:52,6 (1901 мкг/мл)
ТОП	1:17	1:6,75
Растворитель этанол	1:6,3	1:1,73

снижение примерно на один порядок (в 10 раз) наблюдалось под действием ТОП и ТОН в максимальной нецитотоксической концентрации ($<CC_{50}$). Воздействие и ТОП, и ТОН приводило к угнетению репликации вирусной РНК до 87%, что сходно со снижением вирусной нагрузки, наблюдаемой при действии ЭР (этанола) в самом низком его разведении.

Применение БРО ТП способствовало снижению количества копий вирусной РНК SARS-CoV-2 в 1 тыс. раз в зависимости от концентрации в нецитотоксическом диапазоне, что свидетельствует о наличии у него существенной противовирусной активности (см. рис. 1). Для выяснения того, обусловлена ли данная активность БРО ТП прямой инактивацией вируса (в сравнении с ТОН и ТОП), SARS-CoV-2 инкубировали с этими РЭ в течение 60 мин. Полученные данные свидетельствовали о снижении титров вируса (в зависимости от времени): до 38% при контакте с БРО ТП, до 59% – с ТОН и до 65% при воздействии ТОП в сравнении с инкубацией в Ф-СБР в течение 60 мин (табл. 2), что указывает на потенциальную вирулицидную активность РЭ, но не объясняет мощной противовирусной активности БРО ТП при культивировании с инфицированными клетками Веро.

Представлены средние значения трех независимых экспериментов $\pm$ стандартная ошибка среднего (Standart Error of Mean – SEM). Символ † – концентрации экстрактов $\geq CC_{50}$. БРО ТП и СИНэ: концентрация исходного раствора – 100 мкг/мл, концентрация в ходе анализа – 10 мкг/мл (разведение 1:10), 5 мкг/мл (1:20), 2,5 мкг/мл (1:40), 1,25 мкг/мл (1:80), 625 мкг/мл (1:160), 312,5 мкг/мл (1:320), 156,25 мкг/мл (1:640), 78 мкг/мл (1:1280) и 39 мкг/мл (1:2560) соответственно.

Обсуждение

Потенциал активности лекарственных средств растительного происхождения в отношении SARS-CoV-2 и купирования клинических проявлений COVID-19 очень мало изучен. В первых клинических рекомендациях, разработанных в Китайской Народной Республике и посвященных как лечению больных, так и мероприятиям по сдерживанию новой пандемии, позиционировалось использование традиционных лекарственных средств, включая препараты растительного происхождения [24].

Один из примеров растительного компонента, обладающего несомненной активностью в отношении вируса, – микро-РНК, экстрагированная из жимолости и способная угнетать репликацию SARS-CoV-2 [25]. Другие исследования метаболитов растений ограничивались главным образом экспериментами *in silico* – компьютерное моделирование эксперимента с использованием метода молекулярного моделирования (молекулярный докинг) для оценки потенциальной ингибирующей активности хорошо изученных молекул растительного происхождения в отношении вирусных факторов [26–28]. К сожалению, в настоящее время экспериментальные подтверждения противовирусной активности таких метаболитов растительного происхождения практически отсутствуют.

Представленные результаты пилотных экспериментов свидетельствуют о том, что валидированные экстракты ле-

Таблица 2. Инактивация вне клеток по титрам SARS-CoV-2. Титры SARS-CoV-2 после инкубации с РЭ в течение указанного времени. Значения выражены в процентах от титра после обработки Ф-СБР в течение 1 ч (=100%)

Препарат	15 мин	1 ч
БРО ТП, %	88	62
ТОН, %	60	41
ТОП, %	70	35

карственных растений, в частности БРО ТП и, в меньшей степени, ТОН и ТОП, способны препятствовать репликации SARS-CoV-2 в клетках Веро. Другие исследованные РЭ – БРО и СИНэ – не продемонстрировали заметного влияния на число копий вирусной РНК. Таким образом, все РЭ различались по своей потенциальной противовирусной активности в культуре клеток, что позволяет предположить наличие у них избирательной специфичности эффектов.

Воздействие ЭР приводило к умеренному снижению количества копий вирусной РНК в максимальной исследованной концентрации (разведение исходного раствора 1:10, что соответствует 0,037% этанола). То, что эта концентрация значительно превышала CC_{50} каждого из исследуемых РЭ, с высокой вероятностью исключает допустимость того, что противовирусное действие обусловлено растворителем. Факт того, что прямая инактивация вируса РЭ была неполной после инкубации в течение 60 мин, свидетельствует в пользу того, что противовирусный эффект БРО ТП в основном обусловлен влиянием на репликацию вируса и/или на клеточный механизм репликации.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что отдельные препараты РЭ обладают определенным потенциалом в отношении угнетения репликации SARS-CoV-2 *in vitro*. Принимая во внимание то, что препараты растительного происхождения широко применяются в клинической практике для симптоматической терапии различных поражений респираторного тракта (ринит, риносинусит, тонзиллит, тонзиллофарингит, острый бронхит) [14, 16, 29, 30–37] и к тому же обладают противовоспалительным действием, можно предполагать, что их клинические эффекты, безусловно, востребованы при лечении респираторных симптомов, инициируемых SARS-CoV-2 [17, 30–36, 38].

По мнению авторов, в ближайшей перспективе идентификация молекул растительного происхождения может помочь в выявлении новых механизмов действия и терапевтических целей в лечении инфекционных поражений, ассоциированных с SARS-CoV-2. Пример тому – активные компоненты корня примулы, представляющие особый интерес для последующего более детального и пристального изучения [31–33]. Кроме того, независимые клинические исследования эффективности БРО и БРО ТП продемонстрировали их сопоставимую эффективность в лечении острого бронхита [31, 38].

Препараты, исследованные в рамках описанных экспериментов, различаются по составу и содержат ряд потенциально активных органических веществ – флавоноидов, терпеноидов и полисахаридов. С учетом того, что до настоящего времени непосредственные молекулярные механизмы угнетения репликации SARS-CoV-2 не определены, противовирусная активность растительных компонентов может быть объяснена связыванием некоторых из них с вирусными белками, что препятствует проникновению вируса в клетку или его репликации. Кроме того, нельзя исключить и наличие потенциала прямого вирулицидного действия (в особенности у ТОП и ТОН).

Важно отметить, что метаболиты (лютеолин, кверцитин или апигенин), содержащиеся в исследованных РЭ [39], способны связываться с ангиотензинпревращающим ферментом-2 – местом прикрепления коронавируса к поверхности

клетки – или с вирусными белками, например главной протеазой, и тем самым препятствовать проникновению вируса в клетку или угнетать его репликацию [26–28].

Поскольку исследованные растительные лекарственные препараты содержат множество активных метаболитов, велика вероятность того, что их компоненты нацелены на разные стадии репликации вируса и могут действовать синергически. Кроме того, противовирусная активность может быть обусловлена и благоприятной модуляцией иммунного ответа, способствующей уменьшению выраженности клинической симптоматики. Безусловно, подобные иммуномодулирующие эффекты чрезвычайно сложно оценить, используя лишь модели клеточных культур.

Заключение

Невозможность переноса результатов, полученных на культуре клеток, в реальные клинические условия – значимое ограничение проведенных пилотных экспериментов, поэтому авторы полагают, что необходимо продолжение исследовательской работы для детального выяснения потенциала растительных лекарственных средств в отношении SARS-CoV-2, ведь умеренный противовирусный эффект в культуре клеток *in vitro* *in vivo* может проявляться более выраженно.

Тем не менее полученные результаты – несомненно первые доказательства того, что РЭ обладают потенциалом в отношении угнетения активности SARS-CoV-2 и, вполне вероятно, способны облегчать клинические проявления COVID-19 и предотвращать развитие осложнений.

Конфликт интересов. A.G., A.R., M.D.P., P.S. и B.S. заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. A.G., A.R., M.D.P., P.S., and B.S. declare no conflict of interest.

Финансирование. Компания «Бионорика СЕ» принимала участие в разработке исследования и подготовке рукописи, но не в сборе, анализе и интерпретации данных.

Funding. Bionorica SE was involved in the study design and manuscript preparation, but not in the data collection, analysis, and interpretation.

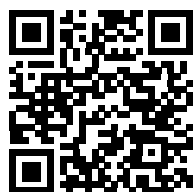
Литература/References

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Numbers at a glance. 2020. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed: 01.06.2021.
2. Tay MZP, Rénia CM. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74.
3. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371:m3862.
4. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. 2020;288:198114.
5. Sahebnaasagh A, Avan R, Saghaei F, et al. Pharmacological treatments of COVID-19. *Pharmacol Rep*. 2020;72(6):1446-78. DOI:10.1007/s43440-020-00152-9
6. Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nat Med*. 2011;17(10):1217-20.
7. Akram M, Tahir IM, Shah SMA, et al. Antiviral potential of medicinal plants against HIV, HSV, influenza, hepatitis, and coxsackievirus: A systematic review. *Phytother Res*. 2018;32(5):811-22.
8. Popovych V, Koshel I, Malofichuk A, et al. 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):265-73.
9. Kim Y, Narayanan S, Chang KO. Inhibition of influenza virus replication by plant-derived isoquercetin. *Antiviral Res*. 2010;88(2):227-35.
10. Kashiwada Y, Aoshima A, Ikeshiro Y, et al. Anti-HIV benzyloisoquinoline alkaloids and flavonoids from the leaves of *Nelumbo nucifera*, and structure-activity correlations with related alkaloids. *Bioorg Med Chem*. 2005;13(2):443-8.
11. Karimi A, Moradi MT, Saeedi M, et al. Antiviral activity of *Quercus persica* L.: High efficacy and low toxicity. *Adv Biomed Res*. 2013;2:36.

12. Popovich VI, Koshel IV. Dysbiosis of the nasopharynx in chronic adenoiditis associated with Epstein-Barr virus infection. The possibilities of its correction to determine the indications for adenotomy. *Rynolohyya*. 2015;2015(1):20-9.
13. Wosikowski K, Seifert S, Melnykov O, Haunschild J. Imupret® inhibits respiratory syncytial virus replication and displays in vitro and in vivo immunomodulatory properties. *Planta Med*. 2013;79:PB48.
14. Jund R, Mondigler M, Steindl H, et al. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50(4):417-26.
15. Jund R, Mondigler M, Steindl H, et al. Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. *MMW Fortschritte der Medizin*. 2015;157(157 Suppl. 4):6-11.
16. Jund R, Mondigler M, Stammer H, et al. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2015;135(1):42-50.
17. Seibel J, Pergola C, Werz O, et al. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. *Phytomedicine*. 2015;22(13):1172-7.
18. Melzer J, Saller R, Schapowal A, Brignoli R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2006;13(2):78-87.
19. Glatthaar-Saalmüller B, Rauchhaus U, Rode S, et al. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine*. 2011;19(1):1-7.
20. Jureka AS, Silvas JA, Basler CF. Propagation, inactivation, and safety testing of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020;12(6):622.
21. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000045.
22. Cory AH, Owen TC, Barltrop JA, Cory JG. Use of an aqueous soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth assays in culture. *Cancer Commun*. 1991;3(7):207-12.
23. Reed LJ, Muench H. A simple method of estimating fifty per cent endpoints. *Am J Epidemiol*. 1938;27(3):493-7.
24. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Med Res*. 2020;7(1):4.
25. Zhou LK, Zhou Z, Jiang XM, et al. Absorbed plant MIR2911 in honeysuckle decoction inhibits SARS-CoV-2 replication and accelerates the negative conversion of infected patients. *Cell Discov*. 2020;6:54.
26. Khare P, Sahu U, Pandey SC, Samant M. Current approaches for target-specific drug discovery using natural compounds against SARS-CoV-2 infection. *Virus Res*. 2020;290:198169.
27. Mani JS, Johnson JB, Steel JC, et al. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Res*. 2020;284:197989.
28. Sharma A, Vora J, Patel D, et al. Identification of natural inhibitors against prime targets of SARS-CoV-2 using molecular docking, molecular dynamics simulation and MM-PBSA approaches. *J Biomol Struct Dynamics*. 2020:1-16. DOI:10.1080/07391102.2020.1846624
29. Holzinger F, Chenot JF. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (hedera helix) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:382789.
30. Müller M, Sewald K, Braun A, et al. Anti-inflammatory efficacy of the herbal medicinal product Bronchipret® tablets in murine respiratory syncytial virus lung infection. *Keystone Symposia*. Keystone, 2014.
31. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(9):607-15.
32. Seibel J, Kryshen K, Pongrácz JE, Lehner MD. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;51:10-7.
33. Seibel J, Wonnemann M, Werz O, Lehner MD. A tiered approach to investigate the mechanism of anti-inflammatory activity of an herbal medicinal product containing a fixed combination of thyme herb and primula root extracts. *Clin Phytosci*. 2018;4(1):4.
34. Cho DY, Skinner D, Mackey C, et al. Herbal dry extract BNO 1011 improves clinical and mucociliary parameters in a rabbit model of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(6):629-37.
35. Rossi A, Dehm F, Kiesselbach C, et al. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*. 2012;83(4):715-20.
36. Kreindler JL, Chen B, Kreitman Y, et al. The novel dry extract BNO 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(6):439-43.
37. Zupanets IA, Shebeko SK, Popovych VI, Zimin SM. Study of the anti-inflammatory effect of the combined extract BNO 1016 in a leukotriene-dependent in vivo inflammation model. *Clin Phytosci*. 2020;6(1):7.
38. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(9):652-60.
39. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Assessment report on *Matricaria recutita* L., flos and *Matricaria recutita* L., aetheroleum. 7 July 2015. EMA/HMPC/55837/2011 2015 [3 Dec 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-matricaria-recutita-l-flos-matricaria-recutita-l-aetheroleum_en.pdf. Accessed: 01.06.2021.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Аллергический ринит и бронхиальная астма: двойной удар по дыхательной системе. Как добиться контроля

17-й Международный междисциплинарный конгресс
по аллергологии и иммунологии (РААКИ) 2021

23–25 июня в Москве состоялся 17-й Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии, прошедший под эгидой Года науки и техники в России. Отечественные и зарубежные эксперты представили результаты актуальных исследований, обсудили подходы к терапии и профилактике заболеваний на основании клинических рекомендаций. В рамках мероприятия проводились мастер-классы, клинические разборы сложных случаев, научно-практические школы по актуальным вопросам. Предлагаем вашему вниманию обзор докладов, прочитанных на симпозиуме конгресса «Аллергический ринит и бронхиальная астма: двойной удар по дыхательной системе. Как добиться контроля», прошедшего при поддержке компании MSD.

Для цитирования: Аллергический ринит и бронхиальная астма: двойной удар по дыхательной системе. Как добиться контроля. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 451–459. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.200999

CONFERENCE PROCEEDINGS

Allergic rhinitis and bronchial asthma: a double blow to the respiratory system. How to achieve control

For citation: Allergic rhinitis and bronchial asthma: a double blow to the respiratory system. How to achieve control. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 451–459. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.200999

Адекватный контроль клинической симптоматики аллергического ринита

Открывая симпозиум, доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии лечебного факультета и профессор кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Александр Владимирович Гуров отметил значимость появившихся в 2020 г. клинических рекомендаций (КР) по аллергическому риниту (АР) «Аллергический ринит. Клинические рекомендации. РААКИ, НМАО, СПР, 2020» [1], позволяющих врачам различных специальностей унифицировать подход к схожим проблемам, обратил внимание участников симпозиума на положение КР по курации пациента аллергологом и оториноларингологом с целью объективной оценки динамики выраженности патологического процесса на фоне проводимого лечения и провел разбор клинических ситуаций.

Клинический случай №1. Пациент 44 лет с периодически возникающими в течение 3 лет жалобами на отделяемое из носа слизистого характера, заложенность носа, затруднение носового дыхания. Больной постоянно пользуется сосудосуживающими каплями с временным эффектом. Работает в офисе. Отмечает раннюю дневную утомляемость. Курит более 20 лет. Слизистая оболочка с тусклым блеском, синюшными пятнами, выражено инфильтрирована. Носовое дыхание незначительно затруднено с обеих сторон. На рентгенограмме околоносовых пазух – пристеночное утолщение слизистой оболочки.

Основываясь на данных анамнеза и осмотра, можно предположить наличие у больного персистирующей формы АР. Однако следует обратить внимание на два обстоятельства данного клинического примера: длительность курения (более 20 лет) и постоянное использование сосудосуживающих капель, оказывающих временный эффект, что может свидетельствовать о вазомоторном медикаментозном рините. При проведении передней риноскопии выявляются очевидные изменения слизистой оболочки, характерные для аллергического воспаления, его персистирующей формы (сероватый оттенок слизистой, наличие выраженной инфильтрации самой структуры слизистой,

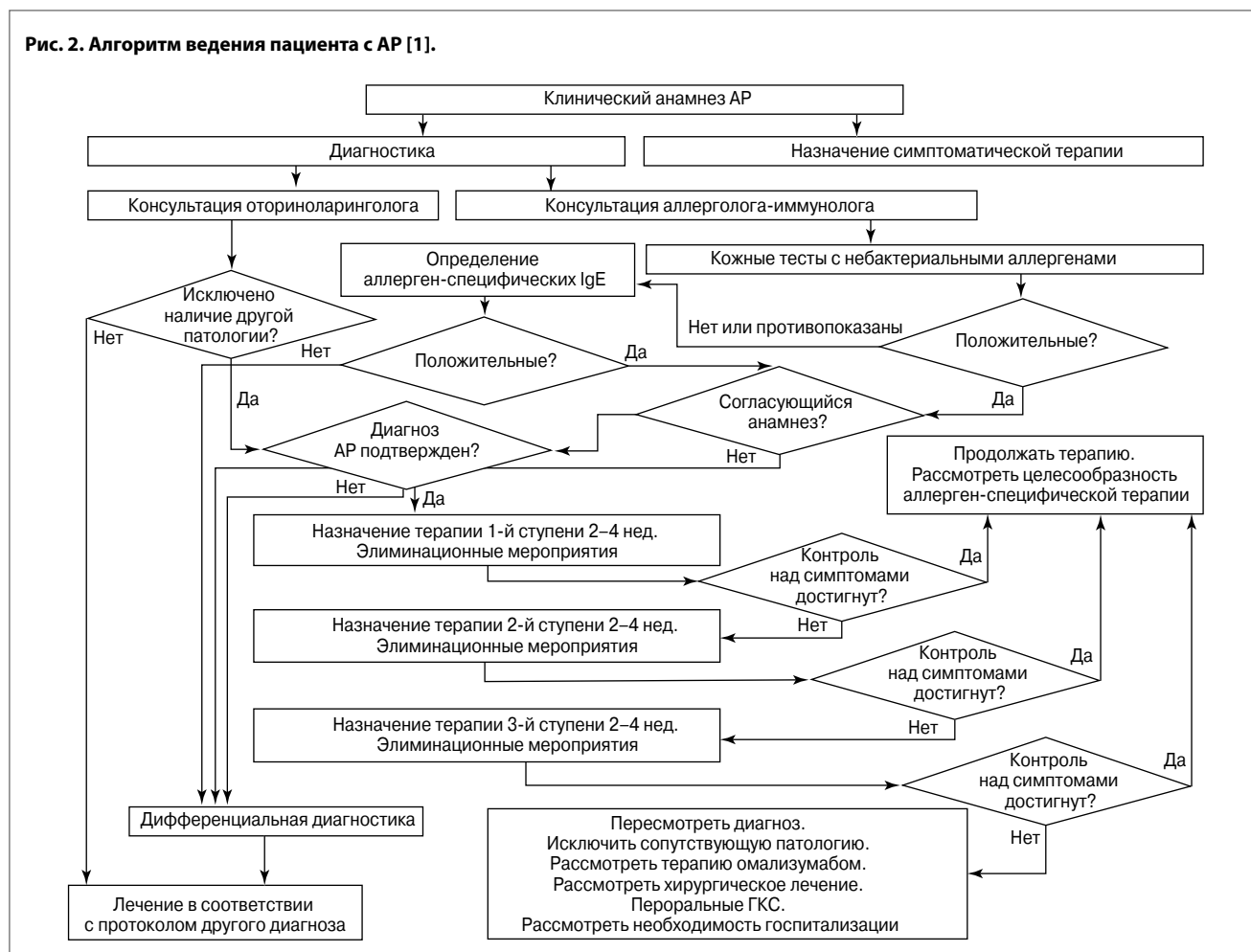
Рис. 1. Клинический случай №1. Передняя риноскопия.



комочки слизи), пятна Воячека. Обращает на себя внимание и застойный синюшный цвет, наиболее выраженный в нижних носовых раковинах, что свидетельствует о наличии нейровегетативной формы вазомоторного ринита (рис. 1). Окончательный диагноз: АР, персистирующая форма, нейровегетативная форма вазомоторного ринита.

В большом количестве обращений при выявлении выраженной назальной обструкции и отделяемого из носа врачи считают их проявлением симптомов АР, зачастую забывая уточнить, какие лекарства применяет пациент, в данном случае адrenomиметики, которые способны вуалировать клиническую картину, симулируя характер аллергического воспаления. Нейровегетативная форма вазомоторного ринита проявляется той же симптоматикой: периодически возникающей назальной обструкцией, особенно в горизонтальном положении, и беспокоящим пациента отделяемым из носа. Определяя терапию, необходимо учитывать и наличие медикаментозного ринита, и длительного стажа курения. Алгоритм ведения пациента с АР, представленный в КР, помогает подобрать лечение в различных клинических ситуациях (рис. 2). В нем четко

Рис. 2. Алгоритм ведения пациента с АР [1].



представлены показания при переходе на каждую ступень терапии, обозначены роли аллерголога и оториноларинголога.

В разделе КР «Дополнительная информация» указаны факторы, влияющие на исход заболевания, акцентируется внимание на необходимости исключения сопутствующей патологии, в том числе интраназальной (гипертрофический ринит, полипоз, изменения носовой перегородки), способной оказать влияние и на степень выраженности назальной обструкции, и характер отделяемого [1]. Однако ряд вопросов, касающихся препаратов, назначаемых на ступенях терапии АР, остается открытым.

1 ступень: неседативные H_1 -гистаминовые блокаторы

В большинстве случаев обойтись без препаратов этой группы нельзя, но при их назначении важно учитывать ряд моментов. Например, в приведенном выше клиническом примере пациент на следующем после назначения терапии визите жаловался на сонливость, существенно снижающую его умственную активность (работник офиса), реакцию (водит автомобиль). Недооценивать эти факторы нельзя, поэтому необходимо искать альтернативу.

Интраназальные антигистаминные препараты. Для получения клинического эффекта необходима постоянная концентрация препарата на слизистой оболочке, однако нет ни одного исследования, убедительно доказывающего высокую начальную/конечную вязкость в условиях воспалительной реакции, позволяющую препарату надолго задерживаться на слизистой оболочке и оказывать эффект, сравнимый с эффектом системного антигистаминного препарата, в связи с чем их эффективность остается под вопросом.

Кромоглициевая кислота. В подавляющем большинстве случаев клиницисты не отмечают быстрого эффекта при ее

применении. Существуют определенные группы пациентов (беременные, лица с отягощенным общесоматическим статусом, дети), которым можно ее назначать, но эффективность кромоглициевой кислоты несравнима с препаратами других групп.

Вызывает недоумение отсутствие на 1-й ступени терапии АР интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС), поскольку оказываемые ими эффекты реализуются как на ранней, так и на поздней фазах АР: угнетение всех симптомов аллергического воспаления без риска возникновения побочных реакций, свойственных ГКС системного действия, острого и хронического воспаления во всей совокупности проявлений, достоверные клинические результаты, демонстрируемые в условиях сезонной и круглогодичной формы заболевания [2].

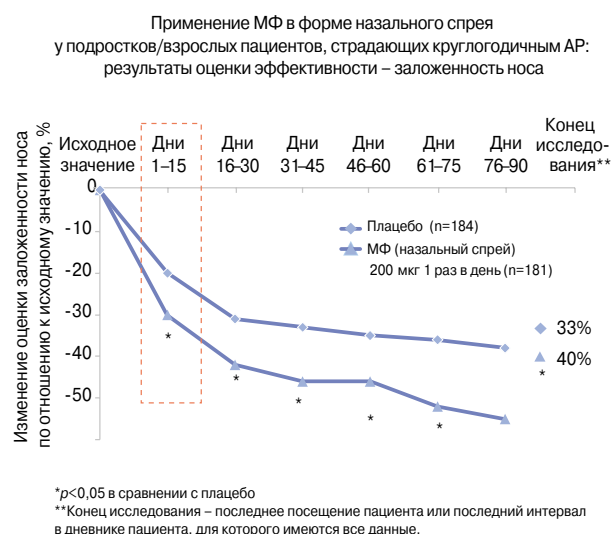
В исследованиях показана более выраженная эффективность применения мометазона фуората (МФ) в форме назального спрея по сравнению с плацебо у пациентов, страдающих круглогодичным АР (КАР); рис. 3 [3].

Продолжительность терапии ИнГКС при лечении персистирующего АР в КР указана 3–6 мес, т.е. для того чтобы добиться желаемого надежного клинического результата, способного привести к стойкой ремиссии, необходимо не менее 3 мес. При интермиттирующем АР средняя продолжительность терапии ИнГКС – 1–3 мес (в среднем 2 мес), в любом случае не менее 1 мес [1].

О благоприятном профиле системной безопасности ИнГКС свидетельствуют результаты многочисленных исследований, в которых изучалось влияние ИнГКС на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [4].

Антилейкотриеновая терапия. Степень выраженности воспаления при АР и БА зависит в том числе от интенсивности выработки цистеиниловых лейкотриенов, поэтому сам факт необходимости назначения антилейкотриенов

Рис. 3. Применение МФ в форме назального спрея у подростков/взрослых пациентов, страдающих КАР: результат оценки эффективности – уменьшение заложенности носа.



сомнения не вызывает. В представленном клиническом примере обращает на себя внимание длительный стаж курения – больше 20 лет. Известно, что степень выраженности воспаления у курильщиков выше, чем у некурящих, по этой причине они могут не давать адекватного ответа на стандартные дозировки ИнГКС [5–7].

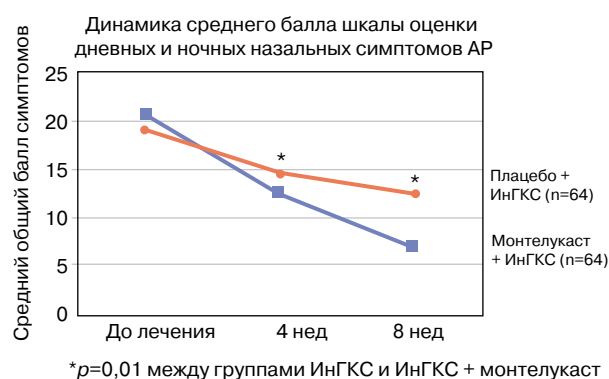
Корреляция между выраженностью воспаления и длительностью курения, количеством выкуриваемых сигарет прямо пропорциональна. Та же зависимость выявляется и в отношении лейкотриенов: чем больше продолжительность курения, тем выше необходимость назначения этих препаратов, так же как и у пациентов с ожирением, поскольку цистеиниловые лейкотриены имеют существенное значение в формировании воспаления при БА у лиц, страдающих избыточной массой тела [8–13]. Для контроля терапии БА существует два варианта: повышение дозировки ингаляционных ГКС или комбинация ингаляционных ГКС с антилейкотриеновыми препаратами (АЛТП). Второй представляется более целесообразным, так как результаты исследований на эту тему продемонстрировали более выраженную эффективность данной комбинации по сравнению с двойными дозировками ингаляционных ГКС. В исследованиях по эффективности препарата Сингуляр (монтелукаст) при АР он не просто дополнял терапию АР, блокируя лейкотриеновый путь развития аллергического воспаления, но и потенцировал эффекты ИнГКС. Хороший аддитивный эффект при применении Сингуляра совместно с ИнГКС приводил к регрессу основной клинической симптоматики. Комбинация монтелукаста 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 (рис. 4).

Это касается и риноконъюнктивальных симптомов – динамика улучшения была более выражена на фоне комбинации [14]. В соответствии с КР необходимо принимать препарат Сингуляр перед сном.

Следующий клинический пример не выделяется из потока обращений к оториноларингологу, он представлен именно по причине массовости, поскольку подобные случаи составляют львиную долю визитов к специалисту.

Клинический пример №2. Пациент С., 32 года, с жалобами на выраженную заложенность носа, отделяемое из носа слизистого характера, периодически возникающие приступы чиханья, ощущение дискомфорта в глазах, стекание

Рис. 4. Комбинация Сингуляра (монтелукаста) с ИнГКС позволяла быстрее и эффективнее контролировать все симптомы АР.



Комбинация монтелукаст + ИнГКС более чем в **2,5 раза** превосходит монотерапию ИнГКС в отношении уменьшения назальных и ночных симптомов и в **4 раза** более эффективна в отношении глазных симптомов АР

жидкости по задней стенке глотки. Симптоматика усиливается в ночное время и в лежачем положении, активно используется сосудосуживающими каплями. Указанные симптомы беспокоят более 5 лет, интенсивность их варьирует. Далее 3 дня назад отметил повышение температуры до 38,4°C, интенсивность ринореи увеличилась. При передней риноскопии: слизистая оболочка ярко-красная, отечная, слизистое отделяемое диффузно в полости носа, носовое дыхание резко затруднено с обеих сторон. Очевидна картина классического аллергического воспаления, которое отмечается на слизистой оболочке, но безусловно обращает на себя внимание выраженность этих изменений и наличие гнояного отделяемого в полости носа. Налицо ситуация, при которой развитие симптоматики происходит на фоне респираторно-вирусной инфекции. Безусловно, речь идет о классическом сочетании аллергического и бактериального/вирусного, т.е. инфекционного, воспаления, требующего особого подхода. Противовоспалительная терапия – кардинальный момент лечения, однако следует принять во внимание, что степень выраженности инфекционного воспаления в разы выше аллергического, поскольку играют роль не только бактериальные антигены, которые связаны с наличием морфологических элементов в структуре микроорганизмов, но и те факторы патогенности, которые они вырабатывают (экзотоксические субстанции, эндотоксины, ферменты), имеющие антигенную структуру. Возникающая двойная антигенная нагрузка в ряде случаев приводит к более выраженной воспалительной топоческой реакции, нередко приводящей к осложненному характеру течения. Аллергическое воспаление многократно потенцирует инфекционное. Необходимость назначения противовоспалительных препаратов объясняется воздействием антигенов, в том числе бактериальных и вирусных, что приводит к активации толл-подобных рецепторов слизистой оболочки, затем эпителиальных клеток и в результате – выработке цитокинов, обуславливающих совокупность той клинической картины, которую наблюдает врач. В данной ситуации препараты выбора – ИнГКС, тем более что рекомендации EPOS 2020 г. четко говорят, что у пациентов с острым поствирусным риносинуситом ИнГКС имеют доказанную эффективность. Механизм действия объясняет необходимость назначения именно этой группы препаратов: результаты экспериментальных исследований свидетельствовали о том, что увеличение секреторного IgA может играть роль в противовоспалительных и противоаллергических эффектах МФ, вероятно

оказывая благоприятное влияние на местный иммунитет слизистых оболочек, снижая риски осложненного характера течения заболевания в дальнейшем. С юридической точки зрения МФ – единственная молекула, которую можно назначать в условиях бактериального или вирусного воспаления, и Назонекс может рассматриваться как препарат выбора. Он показан при остром и хроническом бактериальном воспалении в структуре слизистой оболочки полости носа*.

МФ имеет высокую степень сродства к молекулам ГКС-рецепторов и высокую начальную/конечную вязкость, которая объясняет длительное присутствие препарата в структуре слизистой носа. Известно, что даже однократное применение МФ в условиях высокого содержания пылицы в воздухе (458 ед/м³) у пациентов с сезонным АР (САР) приводило к хорошему клиническому результату и регрессу основной клинической симптоматики [15].

Учитывая усиление инфекционного воспаления под воздействием аллергического, дозировку препарата в клиническом примере №2 можно повысить при риносинусите (от базисной терапии – 400 мкг/сут – до 800 мкг/сут для потенцирования эффекта на старте терапии с последующим снижением дозы по мере наступления клинического эффекта)*. Длительность использования топических стероидов при остром риносинусите: курс лечения не должен быть короче 2 нед (для достижения максимально выраженной реакции со стороны слизистой оболочки и регресса клинической симптоматики, что может привести к относительно стойкой ремиссии), в некоторых случаях (затяжное, хроническое течение) – до 1 мес и более [16]. Назонекс – препарат стартовой терапии и ни в коем случае не препарат долечивания.

Применение МФ в дозировке 200 мкг 2 раза в сутки у пациентов с острым неосложненным риносинуситом способствовало значительному регрессу симптомов заболевания по сравнению с терапией амоксициллином или плацебо [17]. Высокая скорость наступления эффекта (практически по прошествии 1 дня) в дальнейшем имела нарастающую тенденцию, что свидетельствовало о клинической эффективности препарата [17]. В данном клиническом примере необходима комплексная терапия с блокаторами лейкотриеновых рецепторов. По результатам исследований при прямом сравнении Сингуляра с будесонидом и азеластинном у пациентов с КАР было показано, что терапия препаратом Сингуляр приводила к более выраженному уменьшению зуда глаз и носоглотки ($p=0,0297$ и $p=0,0010$ соответственно), т.е. изменению той симптоматики, которая ранее уменьшалась на фоне применения топических антигистаминных препаратов. Таким образом, комбинированная терапия ИнГКС с АЛТП приводила к появлению хорошего клинического результата [18].

Психологические основы как инструмент эффективной коммуникации врача и пациента

Ни для кого не секрет, что даже самые эффективные лекарственные средства не смогут помочь, если пациент их не принимает, и проблема низкой комплаентности – камень преткновения современной медицины. Каким образом врач может повлиять на приверженность лечению, как выглядит «идеальный врач» в глазах пациента? – ответы на эти вопросы получены в ходе выступления доктора медицинских наук, профессора кафедры семейной медицины, руководителя курса психиатрии и психотерапии, проректора по научной работе ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации Марины Антиповны Самушиной «Психологические основы как инструмент эффективной коммуникации врача и пациента».

АР, не являясь жизнеугрожающим заболеванием и прямой причиной смертности, увеличивает риск развития различных вторичных заболеваний: бронхиальной астмы (БА), аллергического конъюнктивита, острого и хронического синусита, среднего отита и др. Это – инвалидизирующее заболевание, так как его симптомы и проявления негативно влияют на повседневную деятельность, качество сна, приводя в конечном итоге к снижению качества жизни (QoL), снижению эффективности в профессиональной деятельности и успеваемости. На АР приходится значительное бремя глобальной заболеваемости: в США им страдают до 14% взрослого населения и 13% детей, в Европе – в среднем 25% населения [19–22]. Исследования по соблюдению/несоблюдению терапии КАР продемонстрировали низкую комплаентность пациентов терапии. Так, показатели приверженности специфической иммунотерапии, по данным клинических исследований, при сублингвальном применении варьировали от 30 до 97%, при подкожном введении – от 60 до 78%, терапии ГКС для местного применения – от 50 до 60%, что в итоге приводило к ощутимым экономическим затратам [23–25]. Так, в период с 2000 по 2005 г. в США затраты на лечение АР увеличились с 6,1 до 11,2 млрд долларов соответственно [26–28]. Американская Академия аллергических заболеваний лор-органов (The American Academy of Otolaryngic Allergy – AAOA) в 2007 г. инициировала проведение исследования, направленного на изучение особенностей поведения пациентов с АР в ситуации низкой приверженности терапии и рекомендациям врачей и выбора стратегии самолечения. Исследование продемонстрировало неудовлетворенность результатами лечения, приводящую к снижению соблюдения требований и рекомендаций врача, большей зависимости от нескольких препаратов и безрецептурных лекарственных средств. Следствием отсутствия эффективного взаимодей-

Рис. 5. Какой вариант ответа будет наиболее предпочтителен?

Какой вариант ответа будет наиболее предпочтителен?

№1 Сейчас действительно есть улучшения в Вашем состоянии. Но в любое время может начаться обострение, и тогда могут быть очень серьезные последствия. Без этих препаратов Вы просто не выживете.

№2 Если хотите нормально жить, принимайте все лекарства, которые Вам назначили. В противном случае будут обострения, которые значительно ухудшат Ваше состояние здоровья, и потом врачи Вам ничем не смогут помочь!

№3 Вам нужно продолжать лечение. В противном случае обострений избежать будет невозможно. Давайте я Вас познакомлю с группой пациентов с таким же диагнозом. Вы пообщаетесь, узнаете, как они справляются с болезнью, и поймете, что я был прав.

№4 Да у Вас отличные результаты лечения! Прошел отек слизистой оболочки носа, глаз. Мы достигли определенных результатов в отношении беспокоящих Вас жалоб в период сезонного обострения, таких как заложенность носа, выраженное затруднение носового дыхания, которые приводили к общему недомоганию, частым головным болям, нарушению обоняния, носовым кровотечениям.

Нет признаков аллергического конъюнктивита, atopического дерматита, не наблюдается эозинофилия в крови, проведенная компьютерная томография полости носа и околоносовых пазух подтверждает отсутствие полипозного риносинусита.

Этого Вам удалось достичь с помощью комплексной длительной терапии. Сейчас для нас главная задача – поддержать эти результаты на постоянном уровне. Отказ же от лечения может вернуть Ваше состояние к прежнему.

*Инструкция по применению препарата Назонекс.

ствия между врачом и пациентом становится плохой контроль над заболеванием, развитие осложнений и вторичных по отношению к АР заболеваний. Логичны следующие выводы: врачи должны лучше понимать ожидания пациентов, чтобы повысить приверженность лечению, а также удовлетворенность от лечения и уверенность пациентов. К причинам ненадлежащего контроля за симптомами АР по данным исследований относится целый ряд факторов, в том числе характерологические особенности пациента и сложности выстраивания эффективной коммуникации с лечащим врачом [29–31].

Опираясь на обобщенные данные результатов характерологических и индивидуально-психологических особенностей у детей и подростков с АР 10–15 лет, можно представить психологический портрет пациента с АР – это тревожный сомневающийся подросток [32, 33].

Каким образом можно повысить приверженность лечению у пациента?

Терминология

- *приверженность* – это осознанная готовность пациента следовать рекомендациям доктора по решению медицинской проблемы в модели сотрудничества (модель коллегиального типа), которая предусматривает двустороннюю ответственность за лечебно-диагностический процесс и сохраняет решающую роль в этом процесс за доктором;
- *прокрастинация в лечении* – затягивание действия по лечебно-диагностическому процессу из-за отсутствия приверженности пациента.

Ключ к решению задачи повышения приверженности лежит в успешной коммуникации между врачом и пациентом. Вероятный сценарий общения «врач–пациент» на примере хронического АР, требующего поддерживающей терапии, может выглядеть следующим образом:

Пациент (не выполняет назначения врача, дает объяснение прекращению приема препаратов):

- У меня давно не было обострений. Я чувствую себя вполне здоровым. Зачем мне принимать терапию, назначенную врачом на такой длительный период?

На рис. 5 предложены возможные варианты ответов.

Правильным является четвертый – самый развернутый, требующий вовлеченности врача и мотивирующий пациента. Именно такой вариант является наиболее эффективным для достижения комплаентности. Чтобы научиться вести беседу с пациентом в подобном ключе, врач должен обладать систематизированными знаниями и умениями в области коммуникативных навыков:

- выбрать стратегию общения, исходя из психоэмоционального статуса и возрастной группы пациента;
- уметь правильно донести медицинскую информацию;
- проверить понимание озвученной информации;
- создать мотивацию к выздоровлению и поле поддержки.

Коммуникативная компетентность врача, являясь одним из важнейших профессиональных его качеств, предполагает [34]:

- наличие определенных психологических знаний (например, о типах личности, о способах переживания и реагирования на стресс у разных людей в зависимости от типа темперамента, о специфике связи между типами телосложения и особенностями психологического склада личности и т.п.);
- умение избегать/решать конфликтные ситуации;
- сформированность некоторых специальных навыков: умения устанавливать контакт, слушать, читать невербальный язык коммуникации, строить беседу, формулировать вопросы;
- владение собственными эмоциями, способность сохранять уверенность, контролировать свои реакции и поведение в целом;

Рис. 6. Коммуникативный эталон врача.

ПОВЫШЕНИЕ КОММУНИКАТИВНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ: коммуникативный эталон врача

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Умение слушать ■ Умение объяснить причины соматического неблагополучия доступным для пациента языком | <ul style="list-style-type: none"> ■ Умение убедить пациента в том, что предлагаемое лечение/профилактика – лучший способ устранения причины недомогания ■ Образованность/эрудированность ■ Дружелюбность ■ Сдержанность ■ Вежливость ■ Оптимизм ■ Наличие чувства юмора ■ Хорошие манеры ■ Внешний опрятный вид |
|---|---|



Подготовлено автором на основе источников
РБ-АУ-00027-09-2021

- правильное понимание пациента и соответствующее реагирование на его поведение.

Такое большое количество навыков связано с тем, что формат современного здравоохранения предполагает модель коллегиального взаимодействия: врач и пациент – коллеги, стремящиеся к общей цели. В советское время врач чаще использовал другую модель взаимоотношений – патерналистского (сакрального, авторитарного) типа: беспрекословный авторитет врача оказывает подавляющее влияние на свободу и достоинство пациента [35].

Современный человек в силу глобальной информатизации общества часто приходит на прием, предварительно получив консультацию в Интернете у «докторов» Google и Яндекс, он считает, что лучше, чем врач, знает инструкцию к препарату, и нередко видит его только исполнителем, выписывающим рецепт. Для изменения такого отношения и важно использовать модель коллегиального типа, а для того, чтобы быть в ней эффективным, врач должен быть коммуникативно компетентным и обладать некоторыми важными особенностями: речевой культурой, высокой правовой грамотностью, высоким уровнем профессионализма. Портрет «эталонного врача глазами пациента» по обобщенным данным исследований представлен на рис. 6 [36–39].

В основании коммуникативной компетентности лежит правильная речевая деятельность: *целесообразная* (позволяющая адресату правильно декодировать обращенную речь), *точная, понятная, разнообразная, чистая* (отсутствие слов-паразитов), *выразительная* (способная поддерживать внимание и интерес слушателя) [39].

Другим базисным коммуникативным качеством является внимательное «правильное» (рефлексивное) слушание – активное вмешательство в речь пациента, оказание ему помощи в выражении чувств и мыслей, создание благоприятных условий для общения. К механизмам «правильного» слушания относятся *выяснение* (обращение к пациенту за уточнением), *перефразирование* (дает возможность пациенту понять, что его слушают и понимают), *отражение чувств пациента, резюмирование* [39].

К личностным характеристикам, формирующим коммуникативную компетентность врача, относятся [40–42]:

- **Эмоциональная стабильность** – уравновешенность при отсутствии импульсивности, чрезмерной эмоциональной экспрессивности, с сохранением контроля над эмоциональными реакциями и поведением в целом. Однако у эмоциональной стабильности присутствует и негативная сторона. Существование врачей в условиях постоянного напряжения и стресса и невозможность адекватного эмоционального реагирования могут формировать реакции соматизации и приводить к развитию целого ряда психосоматических расстройств

(органные невроты, атопические синдромы и др.) или группы психосоматических заболеваний (нейродермит, псориаз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, онкологические заболевания и т.д.), поэтому важна культура собственного здоровья врача, и если он чувствует, что не справляется, необходимо вовремя обратиться к коллегам за адекватной помощью.

- **Эмпатия** – еще одна базовая личностная характеристика – способность к сочувствию, сопереживанию, состраданию, своеобразная психологическая включенность в мир переживаний больного. Эмоциональное соучастие помогает установить психологический контакт с больным, получить более полную и точную информацию о нем, о его состоянии, внушить уверенность в компетентности врача, в адекватности осуществляемого им лечебно-диагностического процесса, веру в выздоровление. Эмпатические качества врача могут быть полезны в случаях несоответствия предъявляемых больным субъективных признаков тех или иных симптомов объективной клинической картины заболевания: при аггравации, диссимуляции и анозогнозии, а также в случае симулятивного поведения. Опасность избыточной вовлеченности в переживания – это синдром эмоционального выгорания – специфическая профессиональная деформация лиц, работающих в тесном эмоциональном контакте с пациентами при оказании медицинской помощи.
- **Коммуникативная толерантность** – терпимость, снисходительность. Наличие коммуникативной толерантности показывает, в какой степени врач переносит субъективно нежелательные, неприемлемые для него индивидуальные особенности пациентов, отрицательные качества, осуждаемые поступки, привычки, чуждые стили поведения и стереотипы мышления. Опасность «избыточной толерантности» – в невозможности предотвратить конфликт из-за возникновения неформальных отношений, когда вместо ролевой структуры «врач–больной» возникают отношения дружбы, психологической близости, зависимости, любви. Коммуникативная компетентность в профессиональной деятельности врача означает не только умение психологически правильно строить отношения с больным, но и способность в процессе этих отношений оставаться в рамках профессиональной роли.
- **Аффилиация** – стремление находиться вместе с другими людьми, принадлежать к какой-либо социальной группе, устанавливать эмоциональные взаимоотношения с окружающими, быть включенным в систему межличностных взаимоотношений. Это качество врача, которое отличается длительностью и интенсивностью разнообразных социальных контактов, помогает сохранить живое заинтересованное отношение к пациентам, стремление помогать им и сотрудничать с ними, а также защищает от профессиональных деформаций, выгорания.
- **Сенситивность к отвержению** – способность воспринимать негативное отношение окружающих, в частности пациентов, которое может возникать на определенных этапах лечения. Негативные последствия высокого уровня сенситивности к отвержению способствуют снижению самооценки врача, блокируют его аффилиативную потребность, поэтому необходимо найти золотую середину.

В завершение выступления профессор А.М. Самушина рассказала о правилах общения с пациентами различных возрастных групп [43].

Например, для детей дошкольного возраста характерно отсутствие осознания болезни в целом, неумение формулировать жалобы, сильные эмоциональные реакции на отдельные симптомы болезни, восприятие лечебных и диагностических процедур как устрашающих мероприятий, усиление дефектов характера, воспитание в ребенке в период болезни чувства страха, тоски, одиночества в стенах лечебного уч-

реждения вдали от родителей. Поэтому очень важно эмоционально теплое отношение к пациенту, отвлечение его от болезни. Для подростков характерны преобладание психологической доминанты возраста – «притязания на взрослость», бравада как форма самозащиты при внутренней психологической ранимости, пренебрежительное отношение к болезни, факторам риска. Необходимо общение с учетом возрастных психологических особенностей, опоры на самостоятельность, взрослость подростка. Если перед вами подросток с мамой, то обращайтесь к нему, а не к маме, необходимо подчеркнуть значимость именно его мнения.

При работе с пациентами работоспособного возраста необходимо прежде всего познать личность пациента и ее индивидуальность. Выяснить отношение к болезни, медперсоналу, взгляд на взаимодействие с медперсоналом. Деонтологическая тактика – ориентация на трудовую и социальную реабилитацию, выбор тактики общения в зависимости от внутренней картины болезни, коррекция неадекватных установок, психотерапия тревожно-мнительных пациентов.

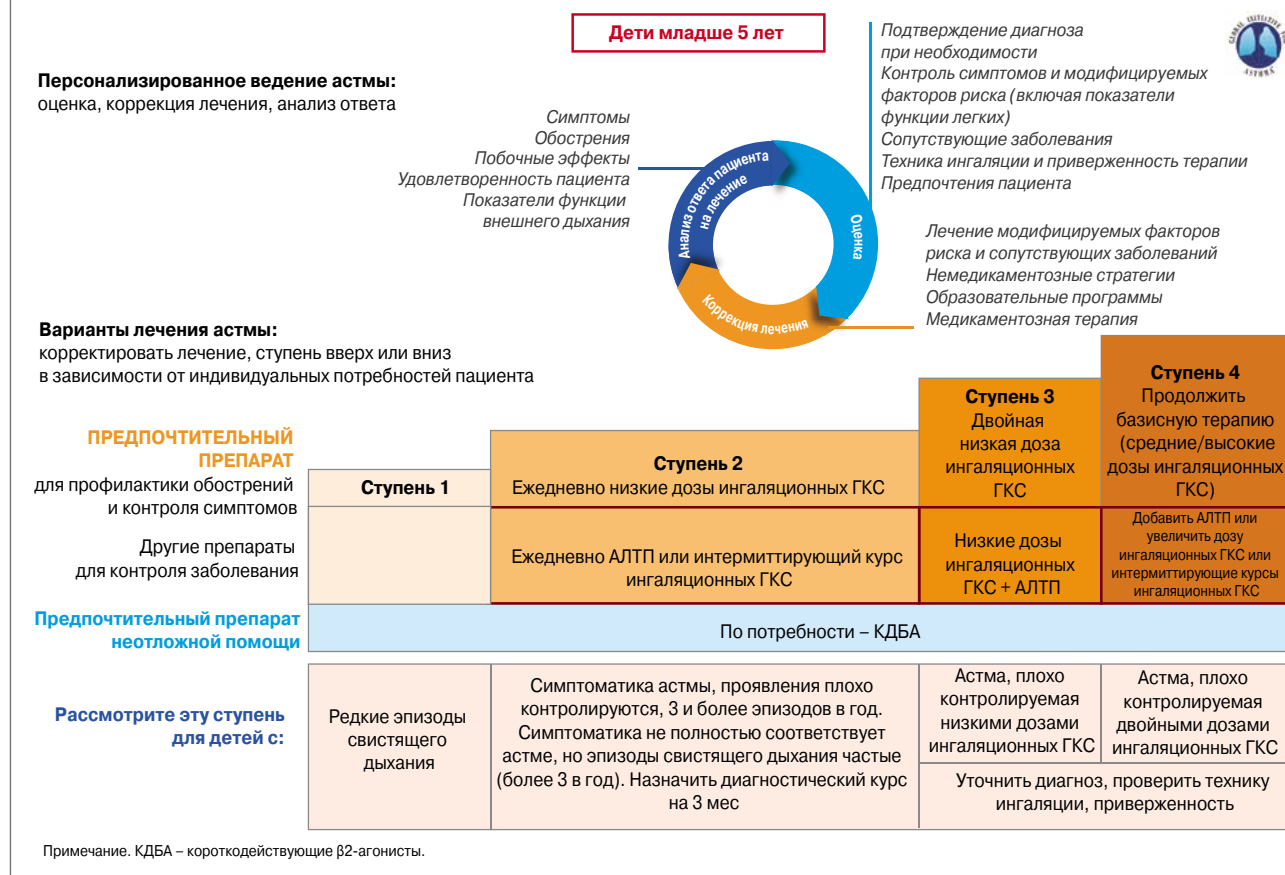
Для пациентов пожилого и старческого возраста характерны психологическая доминанта возраста («уходящая жизнь», «приближение смерти»), чувства тоски, одиночества, нарастающая беспомощность, возрастные изменения: снижение слуха, зрения, памяти, сужение интересов, повышенная обидчивость, ранимость, снижение возможности самообслуживания, интерпретация болезни только через возраст, отсутствие мотивации к лечению и выздоровлению. В этой ситуации тактика врача включает: поддержание у пациента ощущения собственной значимости, подчеркнуто уважительное, тактичное, деликатное отношение, без фамильярности, приказного тона, нравучений, ориентацию на двигательную активность, мотивацию на выздоровление.

Высокоточная терапия АР и БА: что мы можем?!

Тема терапии АР и БА была продолжена в выступлении доктора медицинских наук, заведующего кафедрой детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, главного аллерголога-иммунолога СЗФО Минздрава России, главного детского специалиста по профилактической медицине СЗФО Минздрава России Геннадия Айзиковича Новика. АР – IgE-обусловленное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, вызванное воздействием сенсибилизирующего (причинно-значимого) аллергена и проявляющееся как минимум двумя симптомами из перечисленных: чиханье, зуд, ринорея или заложенность носа. БА характеризуется различными респираторными симптомами, такими как хрипы, одышка, стеснение в груди и кашель, вариабельным ограничением потока выдыхаемого воздуха. По словам Г.А. Новика, АР и БА – «два сапога пара»: при АР отмечается поражение верхних дыхательных путей, при БА – нижних. Под влиянием аллергенов происходит активация Т2-зависимого пути с формированием клинических симптомов аллергического ринита, что, в свою очередь, приводит к праймированию иммунной системы, образованию провоспалительных цитокинов и вовлечению в процесс слизистой нижних дыхательных путей, т.е. формированию астмы [44]. Аллергологам хорошо известен факт наличия у пациентов с АР гиперреактивности бронхов, зачастую клинически незначимой, и возникает вопрос: лечить ли имеющиеся признаки гиперреактивности бронхов или ставить диагноз варианта астмы и искать пути предотвращения прогрессирования заболевания?

Патогенез АР хорошо известен, синтез IgE приводит к формированию хронического аллергического воспаления, в котором ключевую роль играют медиаторы, главными среди которых являются лейкотриены и простагландины, отвечающие за хроническое воспаление, его позднюю фазу [45]. Патогенез БА и АР в каких-то моментах схож. Наличие в популяции людей с высоким и низким уровнями Т2-ответа

Рис. 7. GINA 2021.



предполагает 2 магистральных варианта: активация Т2-пути и без нее, через активацию врожденных лимфоидных клеток. Поэтому место приложения и роль препаратов, используемых в терапии БА, четко оформлены [46]. Цистеиниловые лейкотриены вырабатываются преимущественно базофилами, эозинофилами, тучными клетками и моноцитами / макрофагами [47]. Взаимодействия лейкотриенов с лейкотриеновыми рецепторами 1-го типа вызывают сокращение гладких мышц, усугубляют гиперреактивность бронхов, ухудшают мукоцилиарный клиренс, усиливают секрецию слизи, повышают проницаемость сосудов, а также стимулируют эозинофильное воспаление [48]. Следовательно, алгоритм лечения АР и БА – выбор препаратов, подавляющих воспаление, цель терапии – достижение контроля над аллергическим заболеванием.

В последнем выпуске рекомендаций GINA 2021 четко прописаны пошаговые действия врача вплоть до предпочтительного или альтернативного подходов для подавления воспаления. В зависимости от возраста они могут иметь некоторые отличия, но при этом суть остается: существующие подходы позволяют добиться большего эффекта. Но следует обращать внимание и на другие контролируемые препараты, указанные в рекомендациях. Так, применение АЛТП возможно практически на каждой ступени GINA 2021 во всех возрастных группах, в том числе в группе детей до 5 лет – самой уязвимой когорте, не имеющей богатства разнообразия препаратов для терапии БА (рис. 7). Детей, у которых заболевание формируется, необходимо начинать лечить как можно раньше и эффективно.

В исследовании в качестве биомаркера воспаления использовалось определение эозинофильного нейротоксина. В другом исследовании 100 детей с БА в возрасте 1–6 лет с сенсibilизацией к домашней пыли получали ИнГКС (будесонид) или монтелукаст (Сингуляр). Принципиальной разницы в подавлении ключевого воспалительного фактора эозинофильного нейротоксина у этих больных полу-

чено не было, препараты продемонстрировали сопоставимую эффективность [49].

Алгоритмы лечения БА у взрослых и детей похожи, и смысл терапии заключается в подборе средств, способных подавить воспаление (рис. 8) [50].

На рис. 8 представлено назначение ИнГКС и антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). С целью повышения комплаентности предпринимаются попытки комбинировать препараты ИнГКС с местными антагонистами гистаминовых рецепторов.

В КР «Аллергический ринит 2020» в разделе «Ступенчатый подход к терапии АР» (Клинические рекомендации «Аллергический ринит» 2020. Одобрен Научно-практическим советом МЗ РФ. Протокол №38/2-3-4 от 16.10.2020, Разработчики КР: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Союз педиатров России) на каждой ступени присутствует в качестве выбора АЛТР как один из вариантов противовоспалительной терапии. Методы лечения АР имеют определенные уровни доказательности. При назначении нескольких препаратов важно знать, какое влияние они оказывают друг на друга. И, конечно, для многих препаратов накоплены данные об эффективности и безопасности с достаточно высоким уровнем доказательности. При этом комбинация оральных антигистаминов (АГ) и ИнГКС в консенсусе ICAR [51] представлена как опция с уровнем доказательности В, которая не улучшает симптомы заложенности носа по сравнению с монотерапией ИнГКС и увеличивает риск отрицательного влияния системного использования АГ. В отношении АЛТР отмечено, что они в виде монотерапии «эквивалентны по своему эффекту антигистаминным препаратам (АГП) по сравнению с плацебо» [52]. Целесообразно использовать АЛТР у больных с сочетанием АР и БА для достижения контроля над заболеванием». Современные ИнГКС действительно обладают выраженным

Показатель	ИнГКС	АЛТР
Геномное действие	Изменение транскрипции >200 генов	Нет влияния
Внегеномное действие	Подавление EMT-каналов	Нет влияния
Иммуносупрессивное действие	Тотальное за счет системного эффекта ГКС	Селективное. Антагонист CysLT1-рецепторов
Иггнбирование клеток воспаления и их медиаторов	Тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, базофилы	Тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, базофилы, Т- и В-лимфоциты, макрофаги и CD34+ (!)
Задержка роста ребенка	Темповая задержка роста	Нет эффекта
Кандидоз слизистых полости носа	Возможен даже при проведении профилактических мероприятий	Не вызывает
Длительность терапии	Ежедневный прием, пожизненно	Курсовой метод лечения
Эффект плато	Для получения эффекта требуется увеличение дозы	Доза зависит от возраста пациента
Способ введения	Только ингаляционный 1–2 раза в день. Низкий комплаенс	Только per os 1 раз в день. Высокий комплаенс
Стероидофобия	Да	Нет
Болезньмодифицирующий эффект	Нет эффекта в ДСРКИ (PEAC, MIST, AIMS)	Нет данных

Рис. 8. Диагностика и лечение АР.

```
graph TD
    Title[Диагностика АР] --> Intermittent[Интерmittирующие симптомы]
    Title --> Persistent[Персистирующие симптомы]
    
    Intermittent --> Mild[Легкий]
    Intermittent --> ModerateSevere[Умеренный-тяжелый]
    
    Mild --> MildText["В случайном порядке:  
Пероральный H1-блокатор  
или интраназальный H1-блокатор,  
и/или противоотечный препарат,  
или АЛТР"]
    
    ModerateSevere --> ModerateSevereText["В случайном порядке:  
Пероральный H1-блокатор  
или интраназальный H1-блокатор,  
и/или противоотечный препарат,  
или ИНГКС,  
или АЛТР"]
    ModerateSevereText --> PersistentCheck["При персистирующем рините необходимо осмотреть пациента через 2-4 нед"]
    PersistentCheck --> PersistentResponse["При отсутствии эффекта:  
увеличить дозу  
При улучшении:  
продолжать в течение 1 мес"]
    
    Persistent --> PersistentModerateSevere[Умеренный-тяжелый]
    PersistentModerateSevere --> INGC[ИНГКС]
    INGC --> PersistentCheck2["Осмотреть пациента через 2-4 нед"]
    PersistentCheck2 --> PersistentImprovement["Улучшение"]
    PersistentCheck2 --> PersistentNoImprovement["Отсутствие эффекта"]
    
    PersistentImprovement --> PersistentImprovementText["Уменьшить дозу  
или продолжать по той же  
схеме 1 мес"]
    
    PersistentNoImprovement --> PersistentNoImprovementText["Пересмотреть диагност.  
Проверить комплаенс.  
Оценить возможную роль  
инфекций или других причин"]
    PersistentNoImprovementText --> PersistentNoImprovementAdd["Добавить  
или увеличить дозу ИНГКС"]
    PersistentNoImprovementText --> PersistentNoImprovementRin["Ринорея:  
добавить Ипратропиум"]
    
    PersistentNoImprovementAdd --> PersistentNoImprovementAddText["При зуде/  
чихании:  
добавить H1-блокатор"]
    
    PersistentNoImprovementRin --> PersistentNoImprovementRinText["Заложность носа: добавить  
деконгестант или пероральный  
ГКС (коротким курсом)"]
    PersistentNoImprovementRinText --> PersistentNoImprovementRinText2["При отсутствии эффекта:  
направить к специалисту"]
```

Необходимо избегать контакта с аллергенами и irritантами

Если конъюнктивит:
добавь пероральный H₁-блокатор, или внутриглазной H₁-блокатор,
или внутриглазной кромон (или физраствор)

Подумай о назначении специфической иммунотерапии

В рандомизированном клиническом исследовании (684 пациента от 12 до 74 лет) при изучении влияния назального спрея МФ (Назонекс) на умеренную/тяжелую заложенность носа при САР было подтверждено его эффективное применение у взрослых и детей с 12-летнего

1. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. РААКИ, НМАО, СПР, 2020 [Allergic rhinitis. Clinical guidelines. RAACI, NMAO, UPR, 2020 (in Russian)].
2. Jeffery PK, Godfrey RWA, Adelofo E, et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of reticular collagen in asthma: a quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis.* 1997;145:890-9.

3. Mandl M, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79:370-8.
4. Cutler DL, et al. *Pediatr Asthma Allergy Immunol.* 2006;19:145-53.
5. Haughney J, et al. *Respir Med.* 2008;102:1681-93.
6. Boulet LP, et al. *Chest.* 2006;129:661-8.
7. Chalmers GW, et al. *Chest.* 2001;120:1917-22.
8. Fauler J, et al. *Eur J Clin Invest.* 1997;27:43-7.
9. Dixon AE. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7:325-35.
10. Pratley RE, et al. *Obes Res.* 1995;3:563-71.
11. Ferrante AW Jr. *J Intern Med.* 2007;262:408-14.
12. Shore SA, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:103-9.
13. Shore SA, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:389-95.
14. Pinar E, Eryigit O, Oncel S, et al. Efficacy of nasal corticosteroids alone or combined with antihistamines or montelukast in treatment of allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx.* 2008;35(1):61-6. DOI:10.1016/j.anl.2007.06.004
15. Berkowitz R, Roberson S, Zora J, et al. Mometasone Furoate Nasal Spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. *Allergy Asthma Proc.* 1999;20(3):167-72.
16. Mosges R, Bachert C, Rudack C, et al. Efficacy and safety of Mometasone furoate nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Adv Ther.* 2001;28(3):238-49. DOI:10.1007/s12325-010-0105-7
17. Meltzer EQ, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6):1289-95. DOI:10.1016/j.jaci.2005.08.044
18. Niti Sardana, et al. A comparison of intranasal corticosteroid, leukotriene receptor antagonist, and topical antihistamine in reducing symptoms of perennial allergic rhinitis as assessed through the Rhinitis Severity Score. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31:5-9. DOI:10.2500/aap.2010.31.3308
19. HealthStar Communications Inc, in partnership with Schulman Ronca and Bucuvalas Inc. Allergies in America: a landmark survey of nasal allergy sufferers. Executive summary. Florham Park, NJ: Altana Pharma US Inc, 2006.
20. Meltzer E, Blais M, Derebery M, et al. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:43-70.
21. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J.* 2004;24:758-64.
22. Asher M, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006;368:733-43.
23. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy.* 2004;59:1205-10.
24. Lombardi C, Gani F, Landi M, et al. Quantitative assessment of the adherence to sublingual Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:1219-20.
25. Passalacqua G, Musarra A, Pecora S, et al. Quantitative assessment of the compliance with a once-daily sublingual immunotherapy regimen in real life (EASY Project: Evaluation of A novel SLIT formulation during a Year). *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:946-8.
26. Marple BF, Fornadley JA, Patel AA, et al. Keys to successful management of patients with allergic rhinitis: focus on patient confidence, compliance, and satisfaction. American Academy of Otolaryngic Allergy Working Group on Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(Suppl. 6):S107-24.
27. Köberlein J, Kothe A, Schaffert C. Determinants of patient compliance in allergic rhinoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:192-9.
28. Nolte H, Nepper-Christensen S, Backer V. Unawareness and undertreatment of asthma and allergic rhinitis in a general population. *Respir Med.* 2006;100(2):354-62.
29. Bender BG. Motivating patient adherence to allergic rhinitis treatments. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(3):10. DOI:10.1007/s11882-014-0507-8
30. More DR, Hagan LL. Factors affecting compliance with allergen immunotherapy at a military medical center. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88(4):391-4. DOI:10.1016/S1081-1206(10)62370-8
31. Smits W, Inglefield JT, Letz K, et al. Improve immunotherapy with a rapid allergen vaccination schedule: A study of 137 patients. *Ear Nose Throat J.* 2003;82:881-7.
32. Adamia N, Jorjoliani L, Manjavidze N, et al. Psycho-emotional characteristics of the adolescents with allergic rhinitis. *Georgian Med News.* 2015;243:38-42.
33. He X, Feng Y, Dong YY, et al. Allergic rhinitis and psychological state assessment. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2017;31(5):400-3 (in Chinese).
34. Леббех И. Особенности коммуникации врачебного приема. Цикл «Доктор. Как разговаривать с пациентом и влиять на его приверженность». Издательские решения по лицензии Ridero, 2020 [Lebbekh I. Features of the communication of a medical appointment. Cycle "Doctor. How to talk to a patient and influence his adherence". Publishing solutions licensed Ridero, 2020 (in Russian)].
35. Emanuel TJ, Emanuel LL. Four Models of the Physician-Patient Relationship. *JAMA.* 1992;267(16):2221-6.
36. Ледванова Т.Ю., Лим В.Г., Свистунов А.А., и др. Коммуникативная компетентность врача как часть компетентностной модели подготовки специалиста. Менеджмент качества и инновации в образовании: региональный аспект. В 2 т. М.: РГЭУ, 2010 [Ledvanova Tyu, Lim VG, Svistunov AA, et al. Communicative competence of a doctor as part of the competence model of training a specialist. Quality management and innovation in education: regional aspect. In 2 vol. Moscow, 2010 (in Russian)].
37. Андриянова Е.А., Носкова С.В. Компетентностная модель выпускника медицинского вуза. Педагогические технологии реализации компетентностного подхода в современном медицинском образовании. Сборник статей межрегион. науч.-практич. конф. Саратов: СГМУ, 2009 [Andrianova EA, Noskova SV. Competence model of a medical university graduate. Pedagogical technologies for the implementation of the competence-based approach in modern medical education. Collection of articles interregion. Scientific-practical conf. Saratov: SSMU, 2009 (in Russian)].
38. Татур Ю.Г. Компетентность в структуре модели качества подготовки специалиста. *Высшее образование сегодня.* 2004;3:20-6 [Tatur YuG. Kompetentnost' v strukture modeli kachestva podgotovki spetsialista. *Vysshee obrazovanie segodnia.* 2004;3:20-6 (in Russian)].
39. Ha JF, Longnecker N. Doctor-patient communication: a review. *Ochsner J.* 2010;10(1):38-43.
40. Kafetsios K, Anagnostopoulos F, Lempesis E, Valindra A. Doctors' Emotion Regulation and Patient Satisfaction: A Social-Functional Perspective. *Health Commun.* 2014;29(2):205-14. DOI:10.1080/10410236.2012.73815
41. Pirumyan T, Davtyan S. Tolerance as a constructive mechanism of dialogue in the field of Healthcare. *Wisdom.* 2016;7(2). DOI:10.24234/wisdom.v2i7.136
42. Aruguete MS, Roberts CA. Gender, Affiliation, and Control in Physician-Patient Encounters. *Sex Roles.* 2000;42:107-18.
43. Deontological Guidelines. Available at: <http://www.ceom-ecmo.eu/en/deontological-guidelines-144>. Accessed: 02.08.2021.
44. Holt PG, Sly PD. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med.* 2012;18(5):726-35. DOI:10.1038/nm.2768
45. Meng Y, Wang C, Zhang L. Advances and novel developments in allergic rhinitis. *Allergy.* 2020;75(12):3069-76. DOI:10.1111/all.14586
46. Roth-Walter F, Adcock IM, Benito-Villalvilla C, et al. Comparing biologicals and small molecule drug therapies for chronic respiratory diseases: An EAAI Taskforce on Immunopharmacology position paper. *Allergy.* 2019;74(3):432-48. DOI:10.1111/all.13642
47. Theron AJ, Steel HC, Tintinger GR, et al. Cysteine leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function. *Immunol Res.* 2014;2014:608930.
48. Cottini M, et al. Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast. *Asthma Res Pract.* 2016;2:11.
49. Kim CK, Callaway Z, Park JS, et al. Montelukast Reduces Serum Levels of Eosinophil-Derived Neurotoxin in Preschool Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(6):686-97.
50. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol Int.* 2020;69(3):331-45. DOI:10.1016/j.ait.2020.04.001
51. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. 2018.
52. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108-352.
53. Urdaneta E, Tunceli K, Gates D. Effect of mometasone furoate nasal spray on moderate-to-severe nasal congestion in seasonal allergic rhinitis: A responder analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(3):173-9. DOI:10.2500/aap.2019.40.4214
54. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-Term Inhaled Corticosteroids in Preschool Children at High Risk for Asthma. *N Engl J Med.* 2006;354(19):1985-97. DOI:10.1056/NEJMoa051378
55. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. Daily or Intermittent Budesonide in Preschool Children with Recurrent Wheezing. *N Engl J Med.* 2011;365(21):1990-2001. DOI:10.1056/NEJMoa1104647
56. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1127-35. DOI:10.1016/j.jaci.2008.09.029
57. Hu 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. DOI:10.1371/journal.pone.0112815
58. American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). Important COVID-19 Information for those with asthma and/or allergies. 2020. Available at: <https://acaai.org/news/important-covid-19-information-those-asthma-and-or-allergies>. Accessed: 02.08.2020.

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Мезенхимные стволовые клетки в терапии туберкулеза

А.Н. Ремезова¹, А.А. Горелова^{✉1,2}, А.Н. Муравьев^{2,3}, Т.И. Виноградова², А.И. Горелов^{1,4}, А.И. Горбунов², Н.В. Орлова², Н.М. Юдинцева⁵, Ю.А. Нащекина⁵, М.Г. Шейхов², П.К. Яблонский^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия;

⁴СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБУН «Институт цитологии» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Туберкулез (ТБ), вызываемый облигатным внутриклеточным микроорганизмом *Mycobacterium tuberculosis*, – одно из древнейших известных инфекционных заболеваний человека. Современное лечение ТБ, состоящее из нескольких антибактериальных препаратов, является длительным, токсичным и требует от пациента высокой комплаентности, поэтому разработка новых терапевтических стратегий, которые позволили бы минимизировать сроки лечения и предотвратить образование лекарственно-устойчивых форм микобактерий, представляется актуальной и важной. Клеточная терапия открывает перспективу потенциальных дополнительных терапевтических возможностей для лечения лекарственно-устойчивого ТБ. В последние годы широко изучаются возможности использования мезенхимных стволовых клеток в терапии ТБ различной локализации. Применение таких клеток совместно со стандартной противотуберкулезной терапией может оказаться весьма перспективным в плане сокращения продолжительности лечения и уменьшения формирования резистентных к лекарственной терапии микобактерий. В данной статье описаны возможности применения мезенхимных стволовых клеток в лечении ТБ у пациентов в том числе с широкой и множественной лекарственной устойчивостью, а также механизмы взаимодействия этих клеток с *M. tuberculosis*.

Ключевые слова: мезенхимные стволовые клетки, туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость

Для цитирования: Ремезова А.Н., Горелова А.А., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., Горелов А.И., Горбунов А.И., Орлова Н.В., Юдинцева Н.М., Нащекина Ю.А., Шейхов М.Г., Яблонский П.К. Мезенхимные стволовые клетки в терапии туберкулеза. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 462–465. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.200953

REVIEW

Mesenchymal stem cells in tuberculosis therapy

Anna N. Remezova¹, Anna A. Gorelova^{✉1,2}, Alexander N. Muraviev^{2,3}, Tatjana I. Vinogradova², Andrey I. Gorelov^{1,4}, Alexander I. Gorbunov², Nadezhda V. Orlova², Natalya M. Yuditseva⁵, Yulia A. Nashchekina⁵, Magomedadyk G. Sheykhov², Petr K. Yablonsky^{1,2}

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia;

⁴Pokrovskaya Municipal Hospital, Saint Petersburg, Russia;

⁵Institute of Cytology, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Tuberculosis, caused by the obligate intracellular microorganism *Mycobacterium tuberculosis*, is one of the oldest known infectious diseases in humans. Modern therapy of tuberculosis, consisting of several antibacterial drugs, is long-term, toxic and requires high compliance from the patient, therefore, the development of new therapeutic strategies that would minimize the duration of treatment and prevent the formation of drug-resistant forms of mycobacteria is relevant and important. Cellular therapy now holds the promise of potential complementary therapeutic options for the treatment of drug-resistant tuberculosis. In recent years, the possibilities of using mesenchymal stem cells in the treatment of tuberculosis of various localization

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Горелова Анна Андреевна** – мл. науч. сотр. направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» ФГБУ СПб НИИФ, ассистент каф. госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: gorelova_a@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-7010-7562

Ремезова Анна Николаевна – ординатор каф. госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: urolog-remezovaanna@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8145-4159

Муравьев Александр Николаевич – канд. мед. наук, ученый секретарь, рук. направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» ФГБУ СПб НИИФ, доц. каф. хирургических болезней ЧОУ ВО СПбМСИ. E-mail: urolog5@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6974-5305

Виноградова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ СПб НИИФ. E-mail: vinogradova@spbniif.ru; ORCID: 0000-0002-5234-349X

Горелов Андрей Игоревич – д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием урологии СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», проф. каф. урологии медицинского фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: gorelov_a@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2858-5317

✉ **Anna A. Gorelova** – Res. Assist., Saint Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology, Saint Petersburg State University. E-mail: gorelova_a@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-7010-7562

Anna N. Remezova – Clin. Res., Saint Petersburg State University. E-mail: urolog-remezovaanna@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8145-4159

Alexander N. Muraviev – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology, Saint Petersburg Medico-Social Institute. E-mail: urolog5@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6974-5305

Tatjana I. Vinogradova – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology. E-mail: vinogradova@spbniif.ru; ORCID: 0000-0002-5234-349X

Andrey I. Gorelov – D. Sci. (Med.), Prof., Pokrovskaya Municipal Hospital, Saint Petersburg State University. E-mail: gorelov_a@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2858-5317

have been widely studied. The use of such cells in conjunction with standard anti-tuberculosis therapy holds great promise for shortening the duration of treatment and reducing the formation of drug-resistant mycobacteria. This article describes the possibilities of using mesenchymal stem cells in the treatment of tuberculosis in patients, including those with extensive and multidrug resistance, as well as the mechanisms of interaction of mesenchymal stem cells with *M. tuberculosis*.

Keywords: mesenchymal stem cells, tuberculosis, multidrug resistance, broad drug resistance

For citation: Remezova AN, Gorelova AA, Muraviev AN, Vinogradova TI, Gorelov AI, Gorbunov AI, Orlova NV, Yudinseva NM, Nashchekina YuA, Sheykhov MG, Yablonsky PK. Mesenchymal stem cells in tuberculosis therapy. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 462–465. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.200953

Введение

В России и во всем мире остается актуальной проблема лечения больных туберкулезом (ТБ) с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), так как применяющиеся в настоящее время режимы химиотерапии традиционными противотуберкулезными препаратами недостаточно эффективны [1–5]. Кроме того, анализ результатов клинических исследований терапевтических схем, в том числе с использованием новых лекарственных средств, показывает высокую частоту нежелательных реакций [6–9]. Таким образом, актуальным направлением является поиск принципиально новых подходов к лечению резистентного ТБ, среди которых определенное место занимает клеточная терапия мезенхимными стволовыми клетками (МСК).

Основные аспекты взаимодействия *Mycobacterium tuberculosis* с МСК и макрофагами

Естественным хозяином для *M. tuberculosis* является клеточный пул макрофагов, в которых они реплицируются и выживают за счет различных механизмов уклонения от гуморальных факторов иммунной системы макроорганизма. Эти механизмы включают ингибирование слияния фаголизосом [10, 11], снижение кислотности лизосомальных компартментов [12] и перемещение микобактерий в цитозоль [13]. *M. tuberculosis*, разрушая макрофаг, выходят во внеклеточную среду и подвергаются действию антибактериальных препаратов. Однако в мезенхимных клетках они сохраняются в неактивной форме и недоступны для стандартной противотуберкулезной терапии [14].

S. Fatima и соавт. выдвинули гипотезу, согласно которой *M. tuberculosis*, проникая в МСК, переходят в дормантное состояние и не реагируют на противотуберкулезную терапию. МСК имеют на поверхности белки-транспортёры семейства ABC (АТР-связывающий домен), способные выводить из клетки различные лекарственные препараты, включая используемые для лечения ТБ [15, 16]. Точные механизмы, с помощью которых микобактерии адаптируются и персистируют в этих клетках, остаются до настоящего времени неизвестными.

Как показывают результаты исследований последнего десятилетия, основным аспектом взаимодействия МСК и *M. tuberculosis* является внутриклеточное пребывание последних в «спящем» состоянии [14, 17, 18]. В макрофагах большинство микобактерий находится в компартментах ранних фагосом, но в МСК почти все бактерии присутствуют в цитозоле. *M. tuberculosis* способствуют быстрому синтезу липидов в МСК, в результате чего образуются липидные капли, которые защищают находящиеся в них бактерии [16]. Также исследователи обнаружили, что *M. tuberculosis* в МСК экспрессируют гены, связанные с фазой покоя клетки, тогда как у находящихся в макрофагах микобактерий имеет место экспрессия генов, ответственных за репликацию. Авторы пришли к выводу, что подавление липидного синтеза позволит резко снизить экспрессию генов, ассоциированных с состоянием покоя, одновременно повышая регуляцию связанных с репликацией генов. Это, в свою очередь, может повысить чувствительность бактерий к изониазиду [16].

Еще одним из наиболее изученных механизмов уклонения от иммунной системы организма-хозяина, используемых вирулентными штаммами *M. tuberculosis*, служит ингибирование аутофагии [19, 20]. Интересно, что в модели ТБ на мышах индукция аутофагии элиминировала микобактерии из МСК, и добавление рапамицина к схеме лечения изониазидом позволило добиться абациллирования и предотвратить реактивацию заболевания [16]. Этот эксперимент показал, что аутофагия способна устранить как активные, так и дормантные *M. tuberculosis*, находящиеся соответственно в макрофагах и МСК.

Описанные наблюдения свидетельствуют о том, что макрофаги и МСК по-разному запрограммированы для поддержания активной и латентной инфекции, поэтому сочетание стандартной противотуберкулезной терапии и индукторов аутофагии может способствовать прекращению бактериовыделения. Однако функции МСК разнообразны и определяются местными цитокинами, что затрудняет прогнозирование того, как эти клетки будут работать в организме человека, инфицированном микобактериями [21].

Горбунов Александр Игоревич – мл. науч. сотр. направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» ФГБУ СПб НИИФ. E-mail: alx.urolog@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0656-4187

Орлова Надежда Валерьевна – науч. сотр. направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» ФГБУ СПб НИИФ. E-mail: nadinbat@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6572-5956

Юдинцева Наталия Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН ИНЦ РАН. E-mail: yudinseva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7357-1571

Нашечкина Юлия Александровна – канд. биол. наук, науч. сотр. ФГБУН ИНЦ РАН. E-mail: ulychka@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4371-7445

Шейхов Магомедсадик Гасанович – аспирант ФГБУ СПб НИИФ. E-mail: sheykhov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7072-7825

Яблонский Петр Казимирович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ СПб НИИФ, декан медицинского фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ, засл. врач РФ. E-mail: glhirurgb2@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4385-9643

Alexander I. Gorbunov – Res. Assist., Saint Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology. E-mail: alx.urolog@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0656-4187

Nadezhda V. Orlova – Res. Officer, Saint Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology. E-mail: nadinbat@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6572-5956

Natalya M. Yudinseva – Cand. Sci. (Biol.), Institute of Cytology. E-mail: yudinseva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7357-1571

Yulia A. Nashchekina – Cand. Sci. (Biol.), Institute of Cytology. E-mail: ulychka@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4371-7445

Magomedsadyk G. Sheykhov – Graduate Student, Saint Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology. E-mail: sheykhov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7072-7825

Petr K. Yablonsky – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology, Saint Petersburg State University. E-mail: glhirurgb2@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4385-9643

Применение МСК в терапии туберкулеза

Необходимость поиска принципиально новых подходов к лечению ТБ обусловлена среди прочего низкой приверженностью пациентов лечению. Большинство *M. tuberculosis* выводятся из организма через 3–4 нед от начала лечения, пациенты начинают чувствовать себя лучше и часто прекращают прием назначенных препаратов [22]. Недостаточное по длительности лечение способно привести к возникновению лекарственно-устойчивых вариантов микобактерий [23–25]. Как показывают исследования последних лет, применение МСК у таких пациентов может иметь положительный терапевтический эффект благодаря их иммуномодулирующим свойствам [21], что потенциально способствует улучшению клинического результата лечения противотуберкулезными препаратами за счет активации репаративного процесса [26]. Помимо этого, с помощью МСК имеется возможность контролировать деструктивное действие иммунных комплексов при инфекциях посредством паракринных механизмов регуляции (интерлейкин-1, антагонист рецептора интерлейкина-1), что, в свою очередь, нивелирует связанное с воспалением повреждение органов [27].

В рамках клинического исследования I фазы проведена оценка безопасности инфузии аутологичных МСК у больных ТБ легких с подтвержденными МЛУ/ШЛУ в качестве дополнения к противотуберкулезной химиотерапии [26]. В исследование были включены 30 пациентов, срок наблюдения составил 6 мес. Наиболее частыми нежелательными явлениями оказались изменения лабораторных показателей (повышение уровня холестерина, лимфопения), тошнота и диарея. Авторы не зафиксировали серьезных нежелательных явлений, а полученные результаты позволили им сделать вывод о безопасности данного метода в клинической практике. Сведения же относительно долгосрочной безопасности его использования в настоящее время отсутствуют. Предполагается, что последующие более длительные исследования помогут дополнительно определить безопасность применения МСК у пациентов с различными заболеваниями.

Роль МСК в репарации легких подробно рассмотрена в ряде работ. Показано, что МСК увеличивают пролиферативный потенциал бронхоальвеолярных стволовых клеток и, что примечательно, восстанавливают энергетический потенциал эпителия легких за счет донорства митохондрий, тем самым способствуя регенерации легочной ткани [21, 28–32].

Исследование, результаты которого опубликованы еще в 2008 г., оценивало эффект систематической трансплантации аутологичных МСК в комплексной терапии ТБ легких у 27 пациентов (15 – с формами МЛУ и 12 – с ШЛУ). У всех больных присутствовали диссеминированный деструктивный процесс и бактериовыделение, в большинстве случаев имелся анамнез длительной и малоэффективной противотуберкулезной химиотерапии. После проведенного лечения пациенты наблюдались на протяжении 6–24 мес, и у всех отмечалась положительная динамика, в том числе прекращение бактериовыделения в 20 случаях через 3–4 мес и закрытие длительно существовавших полостей в легочной ткани у 11 больных [33].

Помимо непосредственно иммуномодулирующего действия исследователи изучают регенеративные возможности МСК, а также пути их использования для предотвращения повреждения почек при нефротоксичной терапии. В экспериментальной работе L. Danjuma и соавт. на здоровых крысах сравнивались гистологические и биохимические показатели в 3 группах: крысы, получавшие в качестве нефротоксичного препарата только рифампицин; крысы, которым этот препарат назначался в комплексе с МСК, и контрольные животные [34]. Результаты показали отчетливые изменения биохимических показателей и признаки

гистопатологического повреждения (некроз клубочков, вакуолизация клеток канальцев) у особей, получавших монотерапию рифампицином, в то время как в остальных группах таких отклонений не выявлено.

В нашем институте активно изучаются возможности применения МСК в комплексном лечении ТБ различной локализации, в том числе мочевого пузыря (МП) и женских половых органов. В экспериментах на модели заболевания у кроликов получены данные о том, что МСК ограничивают развитие рубцово-спаечного процесса, способствуют профилактике сморщивания МП [35, 36], предотвращают деформацию ампулярного отдела маточной трубы, способствуют восстановлению ее структурно-функциональной целостности [37, 38].

Заключение

Современная антибактериальная терапия ТБ в основном направлена на размножающиеся микобактерии, а неэффективное лечение может привести к персистенции их в организме и формированию лекарственно-устойчивых форм. Поэтому необходимо разработать терапевтическую стратегию, которая позволила бы минимизировать деструктивные процессы, вызываемые микобактериями. Мезенхимные стромальные клетки, выделенные из костного мозга, представляют собой подходящий источник стволовых клеток для регенеративной медицины и могут использоваться с целью ограничения повреждения тканей. Добавление таких клеток к стандартным схемам терапии, возможно, сократит ее продолжительность и таким образом уменьшит образование форм, резистентных к химиопрепаратам. Однако существует необходимость в проведении дальнейших экспериментальных и клинических исследований по более глубокому изучению патогенетических аспектов взаимодействия МСК с *M. tuberculosis*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

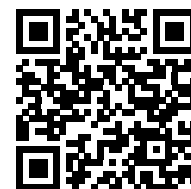
Литература/References

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(11):5-17 [Vasil'eva IA, Belilovskii EM, Borisov SE, Sterlikov SA. Tuberkulez s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoiichivost'iu vobzuditelia v stranakh mira i v Rossiiskoi Federatsii. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2017;95(11):5-17 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17
2. Global Tuberculosis Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. Geneva, World Health Organization, 2018; p. 95-6.
3. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В., и др. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(1):5-15 [Ivanova DA, Borisov SE, Rodina OV, et al. Bezopasnost' rezhimov lecheniia bol'nykh tuberkulezom s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoiichivost'iu vobzuditelia sglasno novym rekomendatsiiam VOZ 2019 g. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2020;98(1):5-15 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15
4. Бурмистрова И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е., и др. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний). *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(1):54-61 [Burmistrova IA, Samoilova AG, Tiulkova TE, et al. Lekarstvennaia ustoiichivost' M. tuberculosis (istoricheskie aspekty, sovremennyy uroven' znaniy). *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2020;98(1):54-61 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61
5. Кульчаева Е.В. Служба внегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(1):7-11 [Kul'chavenya EV. Sluzhba vnelegochnogo tuberkuleza v Sibiri i na Dal'nem Vostoke. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2019;97(1):7-11 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-1-7-11
6. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*. 2014;371(8):723-32.
7. Mbuagbaw L, Guglielmetti L, Hewison C, et al. Outcomes of bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(5):936-43. DOI:10.3201/eid2505.181823
8. Singh B, Cocker D, Ryan H, et al. Linezolid for drug-resistant tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(11):CD012836. DOI:10.1002/14651858.CD012836

9. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva, World Health Organization, 2019.
10. Gomez JE, McKinney JD. M. tuberculosis persistence, latency, and drug tolerance. *Tuberculosis*. 2004;84(1-2):29-44. DOI:10.1016/j.tube.2003.08.003
11. Levitte S, Adams KN, Berg RD, et al. Mycobacterial acid tolerance enables phagolysosomal survival and establishment of tuberculous infection in vivo. *Cell Host Microbe*. 2016;20(2):250-8. DOI:10.1016/j.chom.2016.07.007
12. Sturgill-Koszycki S, Schlesinger PH, Chakraborty P, et al. Lack of acidification in Mycobacterium phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. *Science*. 1994;263(5147):678-81. DOI:10.1126/science.8303277
13. van der Wel N, Hava D, Houben D, et al. M. tuberculosis and M. leprae translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells. *Cell*. 2007;129(7):1287-98. DOI:10.1016/j.cell.2007.05.059
14. Raghuvanshi S, Sharma P, Singh S, et al. Mycobacterium tuberculosis evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(50):21653-8. DOI:10.1073/pnas.1007967107
15. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *New Engl J Med*. 2001;344(17):1294-303. DOI:10.1056/NEJM200104263441706
16. Fatima S, Kamble SS, Dwivedi VP, et al. Mycobacterium tuberculosis programs mesenchymal stem cells to establish dormancy and persistence. *J Clin Invest*. 2020;130(2):655-61. DOI:10.1172/JCI128043
17. Das B, Kashino SS, Pulu I, et al. CD271+ bone marrow mesenchymal stem cells may provide a niche for dormant Mycobacterium tuberculosis. *Sci Transl Med*. 2013;5(170):170. DOI:10.1126/scitranslmed.3004912
18. Khan A, Mann L, Papanna R, et al. Mesenchymal stem cells internalize Mycobacterium tuberculosis through scavenger receptors and restrict bacterial growth through autophagy. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-15. DOI:10.1038/s41598-017-15290-z
19. Tardif S, Ross C, Bergman P, et al. Testing efficacy of administration of the antiaging drug rapamycin in a nonhuman primate, the common marmoset. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(5):577-88. DOI:10.1093/gerona/glu101
20. Gutierrez MG, Master SS, Singh SB, et al. Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and Mycobacterium tuberculosis survival in infected macrophages. *Cell*. 2004;119(6):753-66. DOI:10.1016/j.cell.2004.11.038
21. Parida SK, Madansein R, Singh N, et al. Cellular therapy in tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2015;32:32-8. DOI:10.1016/j.ijid.2015.01.016
22. Shah NS, Wright A, Bai GH, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(3):380. DOI:10.3201/eid1303.061400
23. Wakamoto Y, Dhar N, Chait R, et al. Dynamic persistence of antibiotic-stressed mycobacteria. *Science*. 2013;339(6115):91-5. DOI:10.1126/science.1229858
24. Cohen KA, Abeel T, McGuire AM, et al. Evolution of extensively drug-resistant tuberculosis over four decades revealed by whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis from KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Mycobacteriol*. 2015;4:24-5. DOI:10.1016/j.ijmyco.2014.11.028
25. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. *Chest*. 2009;136(2):420-5. DOI:10.1378/chest.08-2427
26. Skrahn A, Ahmed RK, Ferrara G, et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(2):108-22. DOI:10.1016/S2213-2600(13)70234-0
27. Matthay MA, Goolaerts A, Howard JP, et al. Mesenchymal Stem Cells for Acute Lung Injury: Preclinical Evidence. *Crit Care Med*. 2010;38(10):569-73. DOI:10.1097/CCM.0b013e3181f1ff1d
28. Mei SH, McCarter SD, Deng Y, et al. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing angiopoietin 1. *PLoS Med*. 2007;4(9):e269. DOI:10.1371/journal.pmed.0040269
29. Tropea KA, Leder E, Aslam M, et al. Bronchioalveolar stem cells increase after mesenchymal stromal cell treatment in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302(9):829-37. DOI:10.1152/ajplung.00347.2011
30. Spees JL, Olson SD, Whitney MJ, et al. Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(5):1283-8. DOI:10.1073/pnas.0510511103
31. Islam MN, Das SR, Emin MT, et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *Nat Med*. 2012;18(5):759-65. DOI:10.1038/nm.2736
32. Sinclair K, Yerkovich ST, Chambers DC. Mesenchymal stem cells and the lung. *Respirology*. 2013;18(3):397-411. DOI:10.1111/resp.12050
33. Ерохин В.В., Васильева И.А., Конопляников А.Г., и др. Системная трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в лечении больных множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2008;85(10):3-6 [Erohin VV, Vasil'eva IA, Konoplyannikov AG, et al. Sistemnaia transplantatsiia autologichnykh mezenkimal'nykh stvolovykh kletok kostnogo mozga v lechenii bol'nykh mnozhestvennym lekarstvenno-ustoichivym tuberkulezom legkikh. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2008;85(10):3-6 (in Russian)].
34. Danjuma L, Mok PL, Higuchi A, et al. Modulatory and regenerative potential of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells on rifampicin-induced kidney toxicity. *Regen Ther*. 2018;9:100-10. DOI:10.1016/j.reth.2018.09.001
35. Yuditceva NM, Bogolyubova IO, Muraviov AN, et al. Application of the allogenic mesenchymal stem cells in the therapy of the bladder tuberculosis. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(3):1580-93. DOI:10.1002/term.2583
36. Орлова Н.В., Муравьев А.Н., Блюм Н.М., и др. Экспериментальная реконструкция мочевого пузыря кролика с использованием аллогенных клеток различного тканевого происхождения. *Медицинский альянс*. 2016;1:50-2 [Orlova NV, Murav'ev AN, Blum NM, et al. Eksperimental'naia rekonstruktsiia mochevogo puzrya krolika s ispol'zovaniem allogennykh kletok razlichnogo tkanevogo proiskhozhdeniia. *Meditsinskii al'ians*. 2016;1:50-2 (in Russian)].
37. Гусейнова Ф.М., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., и др. Влияние клеточной терапии мезенхимными клетками стромы костного мозга на процессы репарации при экспериментальном туберкулезном сальпингите. *Медицинский альянс*. 2017;3:35-43. [Guseynova FM, Vinogradova TI, Zabolotnykh NV, et al. Vlianie kletochnoi terapii mezenkhimnymi kletkami stromy kostnogo mozga na protsessy reparatsii pri eksperimental'nom tuberkuleznom sal'pingite. *Meditsinskii al'ians*. 2017;3:35-43 (in Russian)].
38. Ариэль Б.М., Гусейнова Ф.М., Виноградова Т.И., и др. Мезенхимные клетки стромы костного мозга при туберкулезе гениталий у кроликов (экспериментальное исследование с морфологическим контролем). *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(2):47-55 [Ariel' BM, Guseynova FM, Vinogradova TI, et al. Mezenkhimnye kletki stromy kostnogo mozga pri tuberkuleze genitalii u krolikov (eksperimental'noe issledovanie s morfologicheskim kontrolem). *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2017;15(2):47-55 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Левифлоксацин в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей: взгляд через четверть века

А.И. Синопальников✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обзор посвящен 25-летию с начала широкого применения прототипа «респираторных» фторхинолонов левифлоксацина в клинической практике. В статье представлены доказательства клинической и микробиологической эффективности, а также хорошей переносимости левифлоксацина, полученные в ходе многочисленных клинических исследований, а также свидетельства многолетнего успешного использования антибиотика в реальной клинической практике, что определяет его уникальное место в современных схемах антибактериальной терапии взрослых больных с внебольничными инфекциями нижних дыхательных путей.

Ключевые слова: левифлоксацин, внебольничные инфекции нижних дыхательных путей, внебольничная пневмония, инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких

Для цитирования: Синопальников А.И. Левифлоксацин в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей: взгляд через четверть века. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (9): 466–476. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201055

REVIEW

Levofloxacin in the treatment of community-acquired infections of the lower respiratory tract: a look through a quarter of a century

Alexander I. Sinopalnikov✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

This review is devoted to the 25th anniversary of the beginning of the widespread use of the prototype of “respiratory” fluoroquinolones levofloxacin in clinical practice. The article presents the evidence of clinical and microbiological efficacy, as well as good tolerability of levofloxacin obtained during numerous clinical studies, as well as evidence of long-term successful use of the antibiotic in real clinical practice, which determines its unique place in modern schemes of antibacterial therapy of adult patients with community-acquired lower respiratory tract infections.

Keywords: levofloxacin, community-acquired lower respiratory tract infections, community-acquired pneumonia, infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

For citation: Sinopalnikov AI. Levofloxacin in the treatment of community-acquired infections of the lower respiratory tract: a look through a quarter of a century. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (9): 466–476. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201055

Введение

Вероятно, официальной датой рождения левифлоксацина в широком смысле этого слова следует считать 1996 г., когда Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA, США) этот антибиотик под торговым названием *Levaquin* одобрили для лечения бактериального риносинусита, бактериального обострения хронического бронхита, внебольничной пневмонии (ВП), неосложненных инфекций кожи и мягких тканей, осложненных инфекций мочевых путей и острого пиелонефрита¹ [1].

В настоящее время, согласно данным Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC), в общей структуре амбулаторной антибактериальной терапии (АБТ) доля фторхинолонов (ФХ) составляет более 10%, среди них доминирующие позиции прочно удерживают левифлоксацин и ципрофлоксацин (суммарная частота их назначения достигает 73% случаев) [2].

В отличие от большинства первых антибиотиков, имеющих природное происхождение, т.е. являющихся продуктами жизнедеятельности живых организмов (пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов и др.), прототипом хинолонов оказалось вещество, полученное путем химического синтеза. Отчасти анекдотичное открытие G. Leshner и соавт. в 1962 г. налидиксовой кислоты стало отправной точкой в создании уникальных и одних из наиболее клинически востребованных в настоящее время антибиотиков – хинолонов/ФХ [3]. Эволюция хинолонов сопровождалась расширением спектра антимикробной активности и, соответственно, перечня показаний для их клинического использования, улучшением фармакокинетических параметров и профиля безопасности препаратов. Каждое из шести десятилетий применения хинолонов в медицинской практике отмечено появлением на фармацевтическом рынке новых представителей этого класса антибиотиков (рис. 1).

Из небольшой группы лекарственных средств, использовавшихся для лечения инфекций мочевыводящих путей,

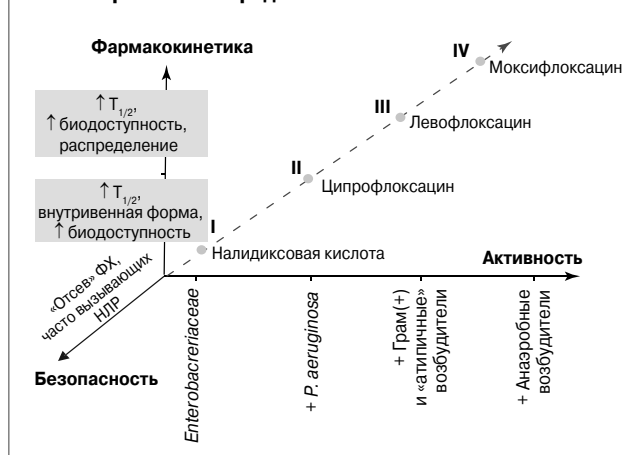
Информация об авторе / Information about the author

✉ **Синопальников Александр Игоревич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: aisyn@list.ru; ORCID: 0000-0002-1990-2042

✉ **Alexander I. Sinopalnikov** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: aisyn@list.ru; ORCID: 0000-0002-1990-2042

¹Еще за 3 года до этого левифлоксацин, разработанный учеными компании Daiichi Seiyaki, разрешили для клинического применения в Японии в таблетированной лекарственной форме.

Рис. 1. Эволюция хинолонов/ФХ: $T_{1/2}$ – период полувыведения лекарственного средства.



они превратились в один из ведущих классов антибиотиков (табл. 1), применяющихся по широкому кругу показаний, одними из которых являются инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП). И весомым аргументом в пользу их не снижающейся со временем популярности является успешный и беспрецедентный по масштабам опыт использования прототипа всех «респираторных» ФХ (РФХ) – левофлоксацина.

Фармакодинамика

Левофлоксацин является L-изомером рацемической лекарственной формы офлоксацина. В основе его антимикробного действия лежит ингибирование топоизомеразы IV/ДНК-гиразы, итогом чего является нарушение таких критических процессов в жизнедеятельности бактериальной клетки, как репликация, транскрипция, восстановление и рекомбинация ДНК.

К левофлоксацину оказывается чувствительным широкий круг грамположительных, грамотрицательных и «атипичных» возбудителей, занимающих ключевое место в этиологии инфекционных обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ВП [7].

Антимикробная активность левофлоксацина является концентрационнозависимой, и минимальная бактерицидная концентрация антибиотика не превышает четырех минимальных подавляющих концентраций (МПК) в отношении абсолютного большинства возбудителей ИНДП [5]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что значения отношения площади под фармакокинетической кривой (Area Under the Curve – AUC) к МПК (AUC/

МПК), достигающие 30–50, являются надежным предиктором бактериостатического, а AUC/МПК > 100–250 – бактерицидного действия антибиотика [8].

Левофлоксацин обладает постантибиотическим эффектом, продолжающимся в течение 2,0–4,5 ч и зависящим от вида возбудителя (так, например, в отношении *Streptococcus pneumoniae* – *S. pneumoniae* постантибиотический эффект антибиотика составляет более 4,5 ч при 10-кратном превышении МПК) [9].

Фармакокинетика

После приема внутрь левофлоксацин быстро абсорбируется и демонстрирует линейную фармакокинетику как при однократном, так и многократном приеме в рамках одобренного режима дозирования (1 раз в сутки). Абсолютная биодоступность при приеме антибиотика внутрь достигает 99%, иными словами, таблетированная и внутривенная лекарственные формы левофлоксацина являются биоэквивалентными [10]. В исследованиях *in vitro* установлено относительно невысокое связывание антибиотика с белками плазмы – 24–38%. Левофлоксацин широко распределяется в тканях и жидкостях человека и накапливается в фагоцитах [11]. Его концентрация в жидкости, выстилающей эпителий слизистой бронхов, и в альвеолярных макрофагах в 1,5–6 раз превосходит таковую в плазме крови после достижения устойчивого/стационарного состояния (steady-state) у пожилых больных, принимавших левофлоксацин в дозе 500 мг/сут в течение 5 дней [11].

Левофлоксацин выводится из организма преимущественно почками, спустя 48–72 ч после приема 500 или 750 мг 75–87% антибиотика выводится в неизменном виде с мочой. После однократного или повторного перорального или внутривенного введения 750 мг левофлоксацина конечный элиминационный период полувыведения составляет 7,5–8,8 ч [5].

Спектр антимикробной активности

Левофлоксацин характеризуется широким спектром антимикробного действия, обладая высокой активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также внутриклеточных возбудителей [12, 13]. Антибактериальная активность препаратов оценивается по уровню МПК – наименьшей концентрации антибиотика, способной подавить видимый рост микроорганизмов *in vitro*. В соответствии с рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) для левофлоксацина установлены следующие контрольные значения МПК: ≤2, 4 и ≥8 мг/л, что соответственно определяет

Таблица 1. Классификация ФХ [4]

Поколение	Препарат	Спектр активности
I – пероральные ФХ, применяемые в основном для лечения инфекций мочевых путей – «ФХ-уросептики»	Норфлоксацин Пефлоксацин	В основном грам(–) микрофлора (семейство <i>Enterobacteriaceae</i>)
II – ФХ для системного применения, высокоактивные в отношении грам(–) бактерий – «граммотрицательные» ФХ	Ципрофлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин Эноксацин Флероксацин	Грам(–) микрофлора, <i>S. aureus</i> , низкая активность против <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
III – ФХ с высокой активностью в отношении грам(+) и «атипичных» микроорганизмов – РФХ	Левофлоксацин Спарфлоксацин* Темафлоксацин**	↑ Активность против <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
IV – ФХ с высокой активностью в отношении грам(+), «атипичных» и анаэробных микроорганизмов – РФХ/анти-анаэробные ФХ	Тровафлоксацин** Клиафлоксацин** Гемифлоксацин Моксифлоксацин Гатифлоксацин*** Гареноксацин****	↑ Активность против <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробов

*В связи с нежелательными явлениями (фото- и кардиотоксичность) применяется только в отдельных странах (в частности, в России); **отозван с рынка; ***в связи с рядом побочных эффектов (прежде всего нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, гипо- и гипергликемия), особенно у пожилых пациентов, препарат разрешен только в нескольких странах (в России не зарегистрирован); ****в 2007 г. Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов (European Medicines Agency – EMA) отказало в одобрении препарата, поэтому все испытания гареноксацина в странах Евросоюза были прекращены [5, 6].

Таблица 2. In vitro активность левофлоксацина и ципрофлоксацина против ключевых респираторных грамположительных аэробов [15–17 с изменениями]

Микроорганизмы	Ципрофлоксацин		Левофлоксацин	
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>S. aureus</i> (MS)	0,5	1	0,12	0,5
<i>S. aureus</i> (MR)	2	32	4	16
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5	1	0,5	0,5
<i>S. pneumoniae</i>	1	2	1	1
<i>S. pneumoniae</i> (PS)	1	2	1	1
<i>S. pneumoniae</i> (PI)	1	2	1	1
<i>S. pneumoniae</i> (PR)	1	2	1	1
<i>S. pneumoniae</i> (ER)	1	2	1	1
<i>S. pneumoniae</i> (CR)	8	32	2	16

Примечание. Здесь и далее в табл. 3, 4, рис. 2: МПК₅₀ и МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация антибиотика (мг/л), необходимая для ингибирования роста 50 и 90% изолятов соответственно. PS – штаммы пневмококка, чувствительные к пенициллину (МПК₅₀ ≤ 0,06 мг/л); PI – штаммы пневмококка, промежуточно устойчивые к пенициллину (МПК₅₀ = 0,12–1 мг/л); PR – штаммы пневмококка, устойчивые к пенициллину (МПК₅₀ ≥ 2 мг/л); ER – штаммы пневмококка, устойчивые к эритромицину (МПК₅₀ ≥ 1 мг/л); CR – штаммы пневмококка, устойчивые к ципрофлоксацину (МПК₅₀ ≥ 4 мг/л).

чувствительность, умеренную резистентность и резистентность микроорганизмов [14].

Подобно другим РФХ левофлоксацин в сравнении с ципрофлоксацином демонстрирует превосходящую in vitro активность в отношении грамположительных возбудителей (табл. 2).

В целом левофлоксацин по сравнению с ципрофлоксацином характеризуется хорошей активностью in vitro против грамотрицательных бактерий, в том числе и таких распространенных возбудителей внебольничных ИНДП, как *Haemophilus influenza* (*H. influenzae*), *Haemophilus parainfluenzae* и *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), в отношении которых МПК составляет ≤ 0,06 мкг/мл, а чувствительность клинических изолятов указанных видов приближается к 100% (табл. 3). При этом штаммы *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, не продуцирующие и продуцирующие β-лактамазы, одинаково чувствительны к левофлоксацину.

Левофлоксацин демонстрирует также хорошую активность против «атипичных» возбудителей, превосходя таковую ципрофлоксацина, – МПК антибиотика в отношении *Chlamydophila pneumoniae* (*C. pneumoniae*), *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) не превышает 2 мкг/мл (табл. 4).

Резистентность

Селекция и едва ли не повсеместное распространение лекарственно-устойчивых штаммов *S. pneumoniae* создает весьма серьезную проблему для современной антимикробной химиотерапии. Так, в частности, в течение последних 15 лет в России отмечается устойчивая тенденция увеличения доли резистентных штаммов пневмококка к β-лактамам и макролидам: например, его чувствительность к пенициллину в последние годы снизилась до 65,1%, к цефтриаксону – 79% [18]. Факторами риска инфицирования *S. pneumoniae*, устойчивых к β-лактамам, являются возраст <2 лет или >65 лет, терапия β-лактамами в предшествующие 3 мес, алкоголизм, сопутствующие заболевания, иммунодефицитные состояния или иммуносупрессивная терапия, контакт с детьми, посещающими детские сады. И хотя относительное прогностическое значение каждого из этих факторов риска не установлено, недавнее лечение антибиотиками, вероятно, имеет среди них наибольшее значение. Резко снизилась чувствительность и к макролидам – в целом по стране она составляет 72,8% [18].

В этом контексте важно подчеркнуть, что, несмотря на длительное (на протяжении четверти века) и широкое применение антибиотика (около 450 млн больных), а также отдельные сообщения о росте резистентности *S. pneumoniae* к

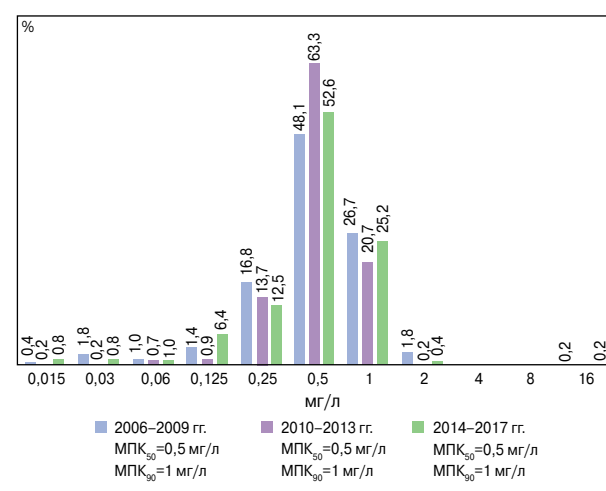
Таблица 3. In vitro активность левофлоксацина и ципрофлоксацина против ряда грамотрицательных аэробов [15–17 с изменениями]

Микроорганизмы	Ципрофлоксацин		Левофлоксацин	
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,25	2	0,25	0,5
<i>Escherichia coli</i>	0,015	0,25	0,03	0,12
<i>H. influenzae</i>	0,004	0,008	0,015	0,03
<i>H. influenzae</i> (β+)	0,004	0,008	0,015	0,015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,03	0,06	0,06	0,12
<i>Klebsiella</i> spp.	0,03	0,03	0,03	0,06
<i>P. aeruginosa</i>	0,25	4	0,5	8
<i>Serratia marcescens</i>	0,12	2	0,25	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	16	1	4

Таблица 4. In vitro активность левофлоксацина и ципрофлоксацина против ряда «атипичных» возбудителей [15–17 с изменениями]

Микроорганизмы	Ципрофлоксацин		Левофлоксацин	
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>C. pneumoniae</i>	1	1	0,5	1
<i>Legionella pneumophila</i>	0,03	0,03	0,008	0,015
<i>M. pneumoniae</i>	1	2	0,5	0,5
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	4	8	0,5	1

Рис. 2. Динамика распределения штаммов *S. pneumoniae* по МПК левофлоксацина [18].



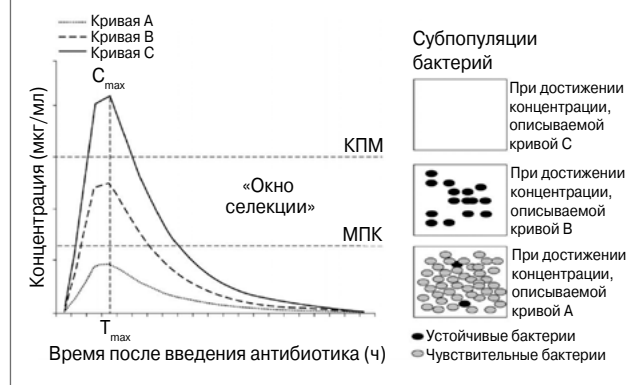
ФХ [19], частота выделения левофлоксацин-резистентных пневмококков не превышает 1% [20]. Сходные данные демонстрируют и результаты многоцентрового российского исследования ПеГАС – динамика распределения МПК₅₀ и МПК₉₀, расположенных в чувствительном диапазоне, свидетельствует о сохранении высокой антипневмококковой активности левофлоксацина на протяжении 2006–2017 гг. (рис. 2).

При этом среди пенициллино- и макролидорезистентных *S. pneumoniae* частота устойчивых к левофлоксацину пневмококков составляет всего 0,9–2,7% [21].

Основная причина снижения чувствительности бактерий (прежде всего пневмококка) к ФХ состоит по крайней мере в одиночной мутации генов *parC* и *parE*, кодирующих ДНК-топоизомеразу IV, и/или генов *gyrA* и *gyrB*, кодирующих ДНК-гиразу. Еще одним потенциальным механизмом приобретенной резистентности является активный эффлюкс антибиотика из микробной клетки (мутация генов *texR* и *nfxB*) [22].

Важнейшим условием, предотвращающим формирование устойчивости возбудителей к антибиотикам, яв-

Рис. 3. Изменение концентрации антибиотика и популяции бактерий в очаге инфекции с течением времени [30]: снизу вверх: ниже МПК – кривая А, в пределах «окна селекции» – кривая В, выше КПК – кривая С.



ляется рациональное применение последних. При этом, очевидно, особое преимущество приобретают антимикробные препараты, обладающие низкой способностью к отбору устойчивых субпопуляций среди целевых штаммов бактерий [23, 24]. И здесь уместно напомнить об «окне селекции», представляющем собой диапазон концентраций конкретного антибиотика, достаточных для уничтожения чувствительных популяций бактерий, но не достаточных для эрадикации тех субпопуляций, которые обладают известными механизмами устойчивости к назначаемому препарату. В этой связи назначение антибиотика в дозе, приводящей к формированию локальной (тканевой) концентрации, находящейся в пределах «окна селекции», приведет к размножению устойчивых бактерий (рис. 3).

В ранее проведенных исследованиях изучались значения МПК и концентрации, предотвращающие мутации (КПК), моксифлоксацина, гатифлоксацина и левофлоксацина в отношении *S. pneumoniae*. Значения этих фармакодинамических параметров оказались несколько выше для левофлоксацина, чем для двух других препаратов [25–29]. Тем не менее при назначении в общепринятых терапевтических дозах каждого из трех антибиотиков в жидкости, покрывающей респираторный эпителий, достигались концентрации препаратов, в 3 раза превышавшие КПК. При назна-

чении «высокодозного» режима левофлоксацина (500 мг 2 раза в сутки или 750 мг 1 раз в сутки) это соотношение потенциально оказывается еще более привлекательным для левофлоксацина.

Клиническая эффективность

В связи с хорошим проникновением в ткани бронхолегочной системы и высокой активностью в отношении актуальных респираторных патогенов основной областью клинического применения левофлоксацина были и остаются ИНДП [31, 32].

Внебольничные пневмонии

В арсенале современного врача сегодня можно найти антибиотики, активные в отношении широкого круга вне- и внутриклеточных возбудителей, способные преодолевать распространенные механизмы резистентности основных респираторных патогенов, характеризующиеся привлекательным профилем безопасности, удобным режимом дозирования (1 раз в сутки), доступные в лекарственных формах для приема внутрь и парентерального введения. Эти характеристики в немалой степени относятся и к левофлоксацину, справедливо занимающему одно из центральных мест в лечении ВП (табл. 5).

Своеобразным итогом накопленного фактического материала за годы клинического применения РФХ, прежде всего левофлоксацина, у взрослых, больных ВП, является метаанализ, объединивший результаты 23 рандомизированных контролируемых клинических исследований и включавший в общей сложности 7885 пациентов [34]. Авторами было показано, что РФХ превосходят антибиотики сравнения (β -лактамы, макролиды или их комбинации), и эти различия в эффективности оказались наиболее демонстративны при тяжелом течении заболевания: отношение шансов (ОШ) 1,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–3,29, у госпитализированных больных ВП (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,04–1,61) или при необходимости парентерального введения антимикробных препаратов (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,13–1,85).

Показательны в этом плане и результаты двух масштабных постмаркетинговых ретроспективных исследований, в ходе которых продемонстрировано превосходство монотерапии левофлоксацином над альтернативными направлениями эмпирической АБТ (макролиды, амоксициллин/клавуланат) нетяжелой ВП в амбулаторных условиях, особенно

Таблица 5. Эмпирическая АБТ взрослых больных ВП в соответствии с современными клиническими рекомендациями [33]

Антибиотики	ВП у амбулаторных больных	Нетяжелая ВП у госпитализированных больных	Тяжелая ВП	ВП у больных с факторами риска неблагоприятного исхода	ВП у больных с факторами риска <i>P. aeruginosa</i> -инфекции
Аминопенициллины					
Амоксициллин	+				
β-лактамы/ингибиторы β-лактамаз					
Амоксициллин/клавуланат		+		+	
Ампициллин/сульбактам		+			
Пиперацillin/тазобактам			+		+
Другие β-лактамы					
Цефуроксим		+			
Цефтриаксон		+	+		
Цефотаксим		+	+		
Цефепим					+
Цефтазидим					+
Макролиды					
Азитромицин, кларитромицин	+				
ФХ					
Левофлоксацин	+	+	+	+	+
Ципрофлоксацин					+
Моксифлоксацин		+		+	

Таблица 6. Эмпирическая АБТ нетяжелой ВП у взрослых в соответствии с рекомендациями ATS/IDSA (2019) [41] и PPO (2021) [42]

Рекомендации	Клинический сценарий	АБТ
Лечение ВП на дому (антибиотики выбора)		
ATS/IDSA, 2019	Наличие сопутствующих заболеваний*	Амоксициллин/клавуланат, или цефалоспорины + макролид, или доксициклин, или РФХ (монотерапия) [‡]
PPO, 2021	Больные с сопутствующими заболеваниями** и/или принимавшие АБТ ≥ 2 сут за последние 3 мес и/или имеющие другие факторы риска***	Амоксициллин/клавуланат, РФХ [‡] , цефдиторен
Лечение ВП в стационаре (антибиотики выбора)		
ATS/IDSA, 2019	Отсутствие факторов риска MRSA или <i>P. aeruginosa</i> [†]	β-лактамы + макролид или РФХ (монотерапия) [‡]
PPO, 2021	Больные с сопутствующими заболеваниями** и/или принимавшие АБТ ≥ 2 сут за последние 3 мес и/или имеющие другие факторы риска***	ИЗП, или цефалоспорины III, или РФХ [‡] , или цефтаролин [§] , или эртапенем [‡]

Примечание. ATS (American Thoracic Society) – Американское торакальное общество; IDSA (Infectious Diseases Society of America) – Американское общество инфекционных заболеваний; PPO – Российское респираторное общество; ИЗП – ингибиторозащитные пенициллины (амоксиклав/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам); *хронические сердечно-сосудистые, бронхолегочные заболевания, заболевания печени, почек, сахарный диабет (СД), алкоголизм, злокачественные новообразования, аспени; **хронический бронхит/ХОБЛ, сердечная недостаточность, СД, хроническая почечная недостаточность, диффузные заболевания печени, хронический алкоголизм, наркомания, упадок питания; ***недавняя госпитализация, пребывание в домах престарелых, лечение ран в домашних условиях и др.; [†]ранее имевшее место выделение из респираторных образцов MRSA или *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), недавняя госпитализация или парентеральное введение антибиотиков (за последние 90 дней); [‡]левофлоксацин (750 мг 1 раз в день внутрь), моксифлоксацин (400 мг 1 раз в день внутрь), гемифлоксацин (320 мг 1 раз в день внутрь); [§]левофлоксацин (750 мг 1 раз в день или 500 мг 2 раза в день внутривенно), моксифлоксацин (400 мг 1 раз в день внутривенно); [‡]предпочтителен при высокой распространенности пенициллинорезистентных пневмококков или факторов риска инфицирования ими; [‡]пациенты из учреждений длительного ухода, наличие факторов риска аспирации, пожилой и старческий возраст больного с множественной сопутствующей патологией.

наглядное при анализе результатов лечения больных старших возрастных групп [35, 36].

Клиническую эффективность РФХ, в том числе и левофлоксацина, у больных ВП удалось продемонстрировать и в более поздних исследованиях на фоне растущей устойчивости респираторных патогенов к широкому кругу антибиотиков. Так, в частности, при изучении факторов риска 30-дневной кумулятивной госпитальной летальности у данной категории пациентов (n=4558) в период с 1995 по 2014 г. установлено, что анализируемый показатель имел отчетливую тенденцию к снижению (с 9,6% в 1995–1999 гг. до 4,1% в 2010–2014 гг.), что связывалось в том числе с применением левофлоксацина и других РФХ в качестве стартовой АБТ (ОШ летального исхода 0,45; 95% ДИ 0,29–0,71) [37].

Авторами систематического обзора и метаанализа, включавших 16 рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности и безопасности РФХ у амбулаторных и госпитализированных больных ВП (n=4809 в возрасте от 37 до 72 лет), показано, что несмотря на сопоставимые показатели летальности между группами пациентов, получавших РФХ, с одной стороны, и β-лактамы, макролиды и их комбинации, с другой, назначение РФХ сопровождалось меньшей частотой терапевтических неудач (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,57–0,91), преждевременного прекращения АБТ (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,54–0,78) и диареи (ОШ 0,13; 95% ДИ 0,05–0,34) [38].

Анализ реальной клинической практики также свидетельствовал об очевидной клинической привлекательности РФХ в лечении больных ВП. Так, в частности, при назначении левофлоксацина, моксифлоксацина или гемифлоксацина в амбулаторных условиях на срок не менее 5 дней по сравнению с пенициллином ± макролидом отмечена меньшая вероятность терапевтической неэффективности (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,77–0,99; p=0,037) [39].

Убедительной демонстрацией биоэквивалентности пероральной и парентеральной лекарственных форм левофлоксацина и моксифлоксацина, назначавшихся в рамках стартовой АБТ, явились результаты ретроспективного когортного исследования, проходившего в период с 2007 по 2010 г. и включавшего 36 405 госпитализированных в палатные отделения больных ВП (34 200 больным из их числа РФХ назначались в парентеральной лекарственной форме, а 2205 – пероральной) [40]. Показано, что независимо от пути введения РФХ (внутрь vs парентерально) отсутствовали различия в показателях госпитальной летальности (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,58–1,15), длительности пребывания больного в стационаре, частоте переводов больных из палатного отделения в отделение интенсивной терапии, потребности в проведении инвазивной механической вентили-

Таблица 7. Рекомендации по АБТ больных с инфекционным обострением ХОБЛ [46]

Характеристика больных	postОФВ ₁ *	Вероятные возбудители	Рекомендуемые антибиотики
GOLD I–II, без факторов риска**	>50%	<i>H. influenza</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>	Амоксициллин «Новые» макролиды (азитромицин, кларитромицин) Цефалоспорины III
GOLD I–II, с факторами риска**	>50%	<i>H. influenza</i> <i>M. catarrhalis</i> PRSP***	РФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) Амоксициллин/клавуланат
GOLD III	30–50%	<i>H. influenza</i> <i>M. catarrhalis</i> PRSP*** Грам(-) энтеробактерии	РФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) Амоксициллин/клавуланат
GOLD IV	<30%	<i>H. influenza</i> <i>M. catarrhalis</i> PRSP*** Грам(-) энтеробактерии <i>P. aeruginosa</i>	РФХ/РФХ (ципрофлоксацин или левофлоксацин) ± антисинегнойные β-лактамы

*postОФВ₁ – постбронхолитический объем форсированного выдоха за 1-ю секунду;

факторы риска терапевтической неудачи: возраст >65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ХОБЛ (≥2/12 мес); *penicillin-resistance *S. pneumoniae* (штаммы пневмококка, устойчивые к пенициллину).

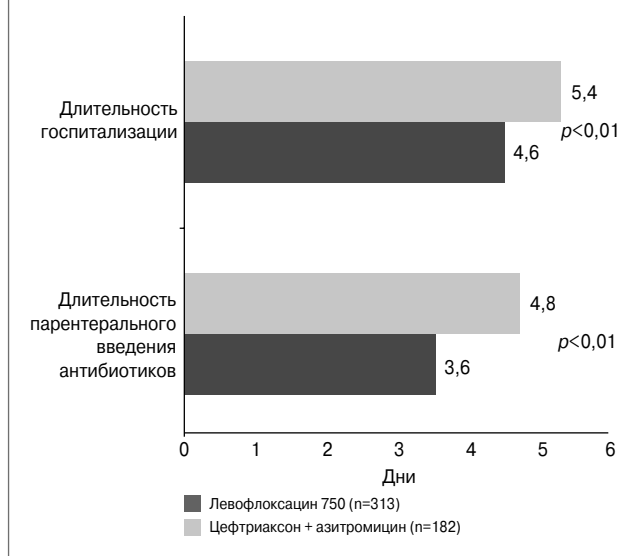
ляции и/или во введении вазопрессоров на более поздних этапах лечения.

Эти и другие свидетельства эффективности РФХ в лечении взрослых, больных ВП, объясняют устойчивые позиции, которые продолжают занимать левофлоксацин и ряд других представителей этого класса антибиотиков в современных схемах эмпирической АБТ данной категории пациентов (табл. 6).

Обострение ХОБЛ

В настоящее время принято выделять несколько фенотипов обострения ХОБЛ: бактериальный, вирусный, эозинофильный, «маловоспалительный»/«малоклеточный» («pauci-inflammatory») [43]. При этом наиболее распространены инфекционные фенотипы – бактериальный (≥55% от числа всех обострений заболевания) и вирусный (≈30%) [44]. Среди бактериальных возбудителей, выделяемых из мокроты/бронхиального секрета больных, переносящих обострение ХОБЛ, чаще других фигурируют *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. Однако у больных с тяжелым/крайне тяжелым течением заболевания, частыми его обострениями, повторным применением антибиотиков особую актуальность приобретают возбудители семейств

Рис. 4. Эффективность различных стратегий АБТ у госпитализированных больных ВП [58].



Enterobacteriaceae и *P. aeruginosa* [45]. Исходя из этого, представляется вполне аргументированным то место, которое занимают РФХ (в том числе левифлоксацин), особенно в лечении больных с тяжелой бронхиальной обструкцией, серьезными сопутствующими заболеваниями, частыми повторными обострениями ХОБЛ (табл. 7).

Свидетельства высокой микробиологической и терапевтической эффективности левифлоксацина у больных с обострением ХОБЛ, нередко превосходящей таковую антибиотиков сравнения, мы находим в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях. Так, в частности, левифлоксацин продемонстрировал большую частоту эрадикации потенциально патогенных микроорганизмов по сравнению с цефуроксимом аксетилом в лечении данной категории пациентов [47]. При этом важным с клинической точки зрения является тот факт, что при назначении левифлоксацина в дозе 500 мг/сут в течение 5 и 7 дней микробиологическая и клиническая эффективность ФХ оказались сопоставимыми [48]. На высокую клиническую эффективность и привлекательный профиль безопасности левифлоксацина (500 мг/сут) у больных с обострением ХОБЛ в сравнении с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки) и цефуроксимом аксетилом (250 мг 2 раза в сутки), применявшимися на протяжении 10 дней, указывается еще в одном исследовании [49].

К числу благоприятных последствий микробиологического превосходства левифлоксацина, в частности над «новыми» макролидами (азитромицин, кларитромицин), следует отнести не только полноту и скорость обратного развития симптомов актуального обострения ХОБЛ [50], но и существенное удлинение так называемого «безинфекционного» периода (временного промежутка между двумя последовательными обострениями заболевания). Так, Л.И. Дворецкий и соавт. при назначении левифлоксацина в сравнении с макролидами наряду с вполне ожидаемым более высоким эрадикационным потенциалом ФХ (86 и 25% соответственно) установили значительно более демонстративное увеличение продолжительности «безинфекционного» периода (289,1 и 164,9 дня соответственно) [51].

Не менее важным при принятии решения о выборе соответствующего направления эмпирической АБТ у больных, переносящих обострение ХОБЛ, является учет прогнозируемого числа терапевтических неудач. И здесь также имеются свидетельства превосходства левифлоксацина над альтернативными направлениями АБТ. В частности, при анализе частоты госпитализаций больных с обострением

ХОБЛ ввиду недостаточно эффективного первоначально назначенного «стандартного» амбулаторного лечения ФХ демонстрировал очевидное преимущество перед кларитромицином, цефуроксимом, амоксициллином/клавуланатом – 33,6 и 65,8% ($p=0,02$) соответственно [52].

Режимы дозирования

Авторы современных рекомендаций по ведению взрослых пациентов с ВП (ATS/IDSA, PPO) отдают предпочтение высокодозным режимам применения левифлоксацина, что аргументируется особенностями фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика [41, 42]. Как уже отмечалось, антимикробная активность левифлоксацина является концентрационнозависимой, а именно бактерицидный эффект препарата пропорционален его концентрации в организме [5]. Между максимальной концентрацией в плазме крови (C_{max}) и дозой антибиотика отмечается линейная зависимость. При использовании левифлоксацина в дозе 500 мг C_{max} в зависимости от способа введения достигает 5,2–6,3 мг/л, тогда как пероральный прием 750 мг позволяет увеличить C_{max} до 7,1 мг/л, а внутривенное введение этой же дозы – до 11,3 мг/л [53–55]. В свою очередь, повышение C_{max} закономерно сопровождается увеличением площади под фармакокинетической кривой за 24 ч (AUC₂₄). Для левифлоксацина, как и для других РФХ, отношение AUC₂₄ к МПК является наиболее важным предиктором эффективности, т.е. высокие значения AUC₂₄/МПК коррелируют с большей вероятностью успешного результата АБТ. Так, в частности, Р. Lister [56] показано, что левифлоксацин в дозе 750 мг/сут обеспечивает эрадикацию штаммов *S. pneumoniae*, МПК антибиотика в отношении которых составляет 2,6 и 3,2 мкг/мл, тогда как при его применении в дозе 500 мг/сут снизить число бактерий до уровня <104 КОЕ/мл не удастся. При приеме антибиотика в дозе 750 мг/сут по сравнению со стандартной дозой (500 мг/сут) достигалась более высокая концентрация левифлоксацина в жидкости, выстилающей поверхность альвеолитов: спустя 4 ч после приема 500 и 750 мг препарата указанная концентрация составила $9,9 \pm 2,7$ и $22,1 \pm 14,9$ мкг/мл соответственно [57].

Среди многочисленных свидетельств терапевтической привлекательности высокодозного применения левифлоксацина следует, вероятно, упомянуть исследование С. Frei и соавт. [58], в ходе которого у госпитализированных больных ВП показали преимущество высокодозной терапии левифлоксацином (750 мг/сут) в сравнении с комбинированной терапией цефтриаксоном и азитромицином во влиянии на продолжительность парентерального введения антибиотиков и длительность пребывания пациентов в стационаре (рис. 4).

Длительность терапии

Несмотря на более чем 80-летнюю историю клинического применения антибиотиков, лишь в отношении очень небольшого перечня инфекционных заболеваний получена серьезная доказательная база, аргументирующая соответствующую продолжительность АБТ. К сожалению, внебольничные инфекции дыхательных путей (самые распространенные инфекционные заболевания современного человека) не относятся к их числу. Между тем накопленные к настоящему времени свидетельства сопоставимой терапевтической эффективности коротких и длительных («традиционных») курсов АБТ бактериальных инфекций [59, 60] позволяют утверждать, что сокращение сроков приема антибиотика коррелирует с уменьшением риска побочных эффектов, снижением вероятности селекции лекарственно-устойчивых штаммов возбудителей, повышением приверженности больного врачебным рекомендациям и является более экономичным [61–63].

Таблица 8. Рекомендации по определению длительности АБТ больных ВП

Рекомендации	Длительность АБТ	Степень/уровень доказательности
IDSA/ATS (2007) [65]	Больные ВП должны лечиться как минимум в течение 5 дней (уровень I*) при условии стойкой апиреksии 48–72 ч и ≤1 признака клинической нестабильности** (уровень II*) Более продолжительная АБТ необходима в случаях, если назначенные антибиотики оказались неактивными в отношении выделенных возбудителей или течение ВП сопровождается такими внегочечными осложнениями, как менингит или эндокардит (уровень III*)	Уровень I: высокий Уровень II: средний Уровень III: низкий
ERS/ESCMID (2011) [66]	Длительность АБТ у больных ВП, «отвечивших» на лечение, в большинстве случаев не должна превышать 8 дней [C2] Биомаркеры (ПКТ и др.) могут использоваться в качестве дополнительного индикатора прекращения приема антибиотиков	C2: недостаточная степень доказательности; отсутствие систематического обзора или метаанализа
BTS (2009) [67]	Амбулаторным больным ВП и большинству госпитализированных пациентов с нетяжелым и неосложненным течением заболевания рекомендуется 7-дневная АБТ Больным с тяжелым течением ВП и неустановленной этиологией заболевания необходима 8–10-дневная терапия В случаях предполагаемой или установленной этиологии ВП, вызванной <i>S. aureus</i> или <i>Enterobacteriaceae</i> , сообразуясь с особенностями клинического течения, терапия может быть продлена до 14–21 дня [C]	C: согласительное мнение экспертов

Примечание. ERS/ESCMID (European Respiratory Society/European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases) – Европейское респираторное общество/Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям; BTS (British Thoracic Society) – Британское торакальное общество. *Уровень I – доказательства, полученные при проведении хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований; уровень II – доказательства, полученные при проведении хорошо организованных контролируемых нерандомизированных исследований (включая когортные исследования, серии пациентов, исследования «случай-контроль»); уровень III – исследования реальной практики или экспертное мнение. **Признаки клинической нестабильности: а) температура тела >37,8°C; б) частота сердечных сокращений >100 уд/мин; в) частота дыхания >24 уд/мин; г) систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст.; д) SaO_2 <90%; е) затрудненное глотание; ж) нарушения сознания. ПКТ – прокальцитонин.

Таблица 9. Эффективность различных режимов дозирования левофлоксацина при ВП

Категория пациентов	Количество пациентов	Режим дозирования	Эффективность, %		Авторы, исследование
			клиническая	бактериологическая	
ВП	256	750 мг 1 раз в сутки 5 дней	92,4	93,2	L. Dunbar и соавт. [68]
	272	500 мг 1 раз в сутки 10 дней	91,1	92,4	
ВП, вызванная «атипичными» возбудителями	77	750 мг 1 раз в сутки 5 дней	95,5	–	L. Dunbar и соавт. [69]
	57	500 мг 1 раз в сутки 10 дней	96,5	–	
ВП тяжелого течения	101	750 мг 1 раз в сутки 5 дней	90,8	88,9	A. Shorr и соавт. [70]
	118	500 мг 1 раз в сутки 10 дней	85,5	87,5	
ВП у лиц пожилого возраста (≥65 лет)	80	750 мг 1 раз в сутки 5 дней	89	90,3	A. Shorr и соавт. [71]
	97	500 мг 1 раз в сутки 10 дней	91,9	87,5	

Тем не менее вопрос об оптимальной («достаточной») продолжительности АБТ остается предметом оживленных дискуссий, что, в частности, можно проиллюстрировать на примере ВП (табл. 8). При этом важно подчеркнуть, что в большинстве случаев клинической стабильности больных ВП удается добиться уже в первые 3–5 дней эмпирической АБТ, и редко когда возникает необходимость в продолжительном назначении антибиотиков [64].

К настоящему времени опубликованы результаты многочисленных клинических исследований, обосновывающих целесообразность проведения коротких курсов АБТ у больных ВП. Вероятно, самое известное из них посвящено изучению эффективности и безопасности высокодозного режима назначения левофлоксацина при ВП [68]. В ходе исследования проводилась сравнительная оценка стандартной (500 мг/сут в течение 10 дней) и высокодозной (750 мг/сут в течение 5 дней) терапии левофлоксацином у 528 взрослых пациентов с ВП различной степени тяжести. При стратификации по шкале PSI (Pneumonia Severity Index – индекс тяжести пневмонии) число пациентов, соответствующих III–IV классам, составило в группах сравнения 39,5 и 45,2% соответственно. Результаты исследования продемонстрировали сопоставимую клиническую и бактериологическую эффективность сравниваемых режимов дозирования антибиотика (табл. 9). При этом в случаях высокодозной терапии левофлоксацином отмечалась большая частота нормализации температуры тела на 3-й день лечения. Сравнимая клиническая эффективность двух режимов дозирования препарата подтверждена и при «атипичной» этиологии ВП [69].

Особого внимания в этом ряду заслуживают результаты исследований A. Shorr и соавт., посвященных изучению эффективности высокодозной терапии левофлоксацином

у больных тяжелой ВП, а также у больных людей пожилого и старческого возраста (≥65 лет) [70, 71]. Полученные данные свидетельствовали не только о высокой эффективности, но и о приемлемом профиле безопасности высокодозного режима применения препарата у наиболее сложных групп больных ВП (см. табл. 9). Более поздние исследования также подтвердили сопоставимую клиническую эффективность стандартного (500 мг/сут в течение 10 дней) и высокодозного (750 мг/сут в течение 5 дней) режимов назначения антибиотика у больных ВП [72, 73]. Таким образом, высокодозная терапия левофлоксацином обеспечивает возможность успешного проведения коротких курсов АБТ у больных ВП, что позволяет без ущерба эффективности лечения минимизировать риски, связанные с ее проведением, уменьшить экономические затраты, повысить комплаентность пациентов. Кроме того, указанный режим дозирования может быть целесообразен и при ВП, вызванной штаммами микроорганизмов со сниженной чувствительностью к антибиотикам.

Вероятно, опираясь на результаты в том числе и пересчитанных исследований, американские эксперты в недавно вышедшей версии рекомендаций ATS/IDSA по ведению взрослых больных ВП с достаточной степенью убежденности отвечают на вопрос о продолжительности оптимальной («достаточной») АБТ у данной категории пациентов: «Больные, у которых в ближайшие 48–72 ч достигнуто клиническое улучшение (клиническая стабильность²), должны продолжить лечение в общей сложности в течение 5 дней. В случаях предполагаемой или доказанной MRSA- или *P. aeruginosa*-инфекции лечение следует продолжать в течение 7 дней» [41].

«Тяготеют» к коротким курсам АБТ и эксперты Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD), рекомендуя 5–7-дневный

прием антибиотиков при обострении ХОБЛ/хронического бронхита [74]. Небезынтересно, что принятие данного согласительного решения в известной степени также базировалось на результатах исследования по оценке эффективности и безопасности «коротких» курсов терапии левофлоксацином [75].

Безопасность

В 2016 г. на сайте FDA была размещена информация, касающаяся возможного риска развития ряда нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в частности скелетно-мышечных и неврологических, при назначении ФХ, в связи с чем предлагалось воздерживаться от их назначения у больных острым бактериальным синуситом, неосложненными инфекциями мочевых путей и другими заболеваниями при возможности применения альтернативных схем АБТ [76]. Вместе с тем многочисленные исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности левофлоксацина, а также многолетний опыт его успешного применения в реальной клинической практике [77, 78] позволяют относиться к такому рода предостережениям взвешенно и объективно. Антибиотик характеризуется незначительной фототоксичностью, отсутствием серьезных НЛР со стороны центральной нервной системы, не метаболизируется ферментами системы цитохрома P450, а значит, не взаимодействует с варфарином и теофиллином (и в целом характеризуется минимальной степенью лекарственных взаимодействий), при приеме левофлоксацина не установлены удлинение корригированного интервала QT, клинически значимая гепатотоксичность.

В большинстве случаев НЛР, возникающие при приеме левофлоксацина, являются дозозависимыми, носят транзиторный характер и не требуют отмены антибиотика. Не зарегистрировано ни одной жизнеугрожающей НЛР, связанной с приемом препарата [79].

В настоящее время при анализе безопасности и переносимости левофлоксацина особое внимание привлекают исследования высокодозного режима применения антибиотика (750 мг/сут в течение 5 дней). Показано, в частности, что сравнение стандартного (500 мг/сут) и высокодозного режимов терапии у больных ВП и инфекциями верхних дыхательных путей характеризуется близкой частотой (8 и 7,6% соответственно) и характером нежелательных проявлений (тошнота, рвота, диарея, диспепсия, запоры, боли в животе, головная боль, бессонница, головокружение) [80]. Свидетельством безопасности высокодозной терапии левофлоксацином является и ее официальное признание экспертами FDA [81].

Не менее важен и тот факт, что эффективность и безопасность левофлоксацина сравнима у больных молодого/среднего возраста и ≥ 65 лет. В частности, несмотря на потенциально больший риск удлинения интервала QT и развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у лиц пожилого и старческого возраста, особенно при одновременном приеме левофлоксацина и антиаритмических препаратов IA и III классов, по результатам клинических и постмаркетинговых исследований не зарегистрировали ни одного случая пируэтной желудочковой тахикардии ("torsade de pointes") [80]. В ряду возможных предостережений в случаях назначения левофлоксацина пациентам старших возрастных групп следует указать риск развития тендинита, особенно при одновременном приеме глюкокортикостероидов (0,6 случаев на 100 тыс. пациентов) [82], судорог (при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов) [83], а также необходимость регулярного мониторингования больными СД, при-

нимающими пероральные сахароснижающие препараты и/или инсулин, уровня гликемии [84].

Заключение

Левофлоксацин – прототип современных или так называемых РФХ, антибиотик, обладающий широким спектром антимикробной активности. К действию препарата высокочувствительны грамположительные микроорганизмы (включая лекарственно-устойчивые пневмококки), грамотрицательные бактерии и внутриклеточные возбудители. Левофлоксацин обладает оптимальными фармакокинетическими характеристиками, что является предиктором его успешного клинического применения. Удобство приема (1 раз в сутки) препарата также обуславливает его привлекательность для практического применения. Существенным преимуществом левофлоксацина следует считать его доступность как в парентеральной, так и в пероральной форме, что определяет возможность использования антибиотика в рамках ступенчатой терапии.

Доказательства клинической и микробиологической эффективности, а также хорошей переносимости левофлоксацина получены в ходе многочисленных клинических исследований, об этом же свидетельствует 25-летний опыт его успешного применения в реальной клинической практике. Сказанное выше определяет уникальное место левофлоксацина в современных схемах АБТ взрослых больных с внебольничными ИНДП.

Наконец, 25-летний опыт успешного и безопасного применения левофлоксацина по широкому кругу показаний, в том числе при ИНДП, оказался востребованным в рамках текущей пандемии COVID-19. Согласно ныне действующим Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции при наличии клинических и/или лабораторных свидетельств бактериальной ко- или суперинфекции – повышение сывороточной концентрации прокальцитонина $>0,5$ нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз $>12 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикостероидов), повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10% – назначение левофлоксацина рассматривается как одно из предпочтительных [85].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. New FDA requirements for post-marketing studies and clinical trials: patient strategy. Q2. MemorANDA. 2009; p. 1–10.
2. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone uses in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(Suppl. 6):vi47–56.
3. Leshner GY, Froelich ED, Gruett MD, et al. 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J Med Pharm Chem*. 1962;91:1063–5.
4. Naber K, Adam D. Expertengruppe der PEG. Einteilung der Fluorchinolone. *Chemother J*. 1998;7: 66–8.
5. Naredin AM, Elkhatab WF, Cunnion KM, Zhanel GG. Cumulative clinical experience from over a decade of use of levofloxacin in community-acquired pneumonia: critical appraisal and role in therapy. *Drug Healthc Patient Saf*. 2011;3:59–68.
6. Anderson VR, Perry CM. Levofloxacin. A review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection. *Drugs*. 2008;68(4):535–56.
7. Schito GC, Valardo PE, Nicoletti G. Activity of Levofloxacin on Respiratory Pathogens: Results of the SEMPRE Italian Study (2000–2002). Chicago: ICAAC, 2003.
8. Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro model. *JAC*. 2006;58:960–5.

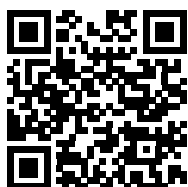
²а) стойкое снижение температуры тела $<37,2^\circ\text{C}$ в течение не менее 48 ч; б) отсутствие интоксикационного синдрома; в) частота дыхания <20 уд/мин (у пациентов без хронической дыхательной недостаточности); г) отсутствие гнойной мокроты (за исключением пациентов с ее постоянной продукцией); д) количество лейкоцитов крови $<10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $<80\%$, иных форм $<6\%$ [65].

9. Nareddin AM, Marras TK, Sanders K, et al. Pharmacodynamic target attainment analysis against *Streptococcus pneumoniae* using levofloxacin 500 mg, 750 mg and 1000 mg once daily in plasma and epithelial lining fluid of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24:479-84.
10. Drusano GL, Preston SL, Gottfried MH, et al. Levofloxacin penetration into epithelial lining fluid as determined by population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:586-9.
11. Capitano B, Mattoes HM, Shore E, et al. Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, and azithromycin in older adults. *Chest*. 2004;125(3):965-97.
12. Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacin: Its use in infections of respiratory tract, skin, soft tissues, and urinary tract. *Drugs*. 1998;56:487-515.
13. Norrby SR. Levofloxacin. *Exp Opin Pharmacother*. 1999;1:109-19.
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 9.0, 2019. Available at: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v9.0. Accessed: 25.08.2021.
15. Lynch JP, File TM, Zhanel GG. Levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006;4:725-42.
16. Davis R, Bryson HM. Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1994;47(4):677-700.
17. Zanel GG, Fontaine S, Adam H, et al. A review of new fluoroquinolones. Focus on their use in respiratory tract infections. *Treat Respir Med*. 2006;5:437-65.
18. Иванчик Н.Б., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия*. 2019;21(3):230-7 [Ivanchik NV, Chagarian AN, Sukhorukova MV. Antibiotikorezistentnost klinicheskikh shtammov *Streptococcus pneumoniae* v Rossii: rezultaty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniia "PeGAS 2014–2017". *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*. 2019;21(3):230-7 (in Russian)].
19. Doern GV, Richter SS, Miller A, et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? *Clin Infect Dis*. 2005;41:139-48.
20. Doern GV, Brown SD. Antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract pathogens in the USA: data from PROTEKT US 2000-2001. *J Infect*. 2004;48:56-65.
21. Noreddin AM, Elkhatib WF. Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:505-14.
22. Felmingham D, Feldman C, Hryniewicz W, et al. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8(Suppl. 2):12-42.
23. Baquero F, Baquero-Artigao G, Canton R, Garcia-Rey C. Antibiotic consumption and resistance selection in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50(Suppl. 2): 27-37.
24. Drlaca K. A strategy for fighting antibiotic resistance. *Am Soc Microbiol News*. 2001;67:27-33.
25. Boselli E, Breilh D, Rimmele T, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary diffusion of levofloxacin in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2005;33(1):104-9.
26. Gottfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest*. 2001;119(4):1114-22.
27. Hermesen ED, Hovde LB, Konstantinides GN, Rotschafer JC. Mutant prevention concentrations of ABT-492, levofloxacin, moxifloxacin, and gatifloxacin against three common respiratory pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(4):1633-5.
28. Soman A, Honeybourne D, Andrews J, et al. Concentrations of gatifloxacin in plasma and pulmonary compartments following a single 400 mg oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:63-6.
29. Soman A, Honeybourne D, Andrews J, Jevons G, Wise R. Concentrations of moxifloxacin in serum and pulmonary compartments following a single 400 mg oral dose in patients undergoing fibreoptic bronchoscopy. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44:835-8.
30. Canton R, Lode H, Graninger W, Milkovich G. Respiratory tract infections: at-risk patients, who are they? Implications for their management with levofloxacin. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(Suppl. 2):S115-27.
31. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. НИИХ СГМА, 2007. Режим доступа: <http://antibiotics.ru/ab>. Ссылка активна на 25.08.2021 [A practical guide to anti-infective chemotherapy. Ed. LS Strachunsky, YuB Belousova, SN Kozlov. NIIH SGMMA, 2007. Available at: <http://antibiotics.ru/ab/>. Accessed: 25.08.2021 (in Russian)].
32. Синопальников А.И., Козлов П.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007 [Sinopalnikov AI, Kozlov PS. Community-acquired respiratory tract infections. A guide for doctors. Moscow: Premier MT, Our City, 2007 (in Russian)].
33. Thiem U, Heppner HJ, Pientka L. Elderly patients with community-acquired pneumonia. Optimal treatment strategies. *Drug Aging*. 2011;28(7):519-37.
34. Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2008;179(12):1269-77.
35. Ye X, Sikirica V, Schein JR, et al. Treatment failure rates and health care utilization and costs among patients with community-acquired pneumonia treated with levofloxacin or macrolides in an outpatient setting: a retrospective claims database analysis. *Clin Ther*. 2008;30(2):358-71.
36. Hess G, Hill JW, Raut MK, et al. Comparative antibiotic failure rates in the treatment of community-acquired pneumonia: results from a claims analysis. *Adv Ther*. 2010;27(10):743-55.
37. Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Viasus D, et al. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(6):e1-567.
38. Raz-Pasteur A, Shasha D, Pual M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with β -lactams for adults with community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46:242-8.
39. Wang CC, Lin CH, Lin KY, et al. Comparative outcome analysis of penicillin-based versus fluoroquinolone-based antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. A nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):e2763.
40. Belfort RK, Lagu T, Haessler S, et al. Association between initial route of fluoroquinolone administration and outcomes in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2016;63(1):1-9.
41. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67.
42. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (проект), 2021. Режим доступа: www.antibiotic.ru. Ссылка активна на 25.08.2021 [Community-acquired pneumonia. Clinical guidelines of the Russian Respiratory Society and the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (draft), 2021. Available at: www.antibiotic.ru. Accessed: 25.08.2021 (in Russian)].
43. Santos S, Marin A, Serra-Batles J, et al. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:515-25.
44. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):662-71.
45. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, et al; Study Group of Bacterial Infection in COPD. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 1999;116(1):40-6.
46. Miravittles M, Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(9):1052-7.
47. Shah PM, Maesen FP, Dolmann A, et al. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43(4):529-39.
48. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18(6):503-12.
49. Weis LR. Open-label, randomized comparison of the efficacy and tolerability of clarithromycin, levofloxacin, and cefuroxime axetil in the treatment of adults with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Ther*. 2002;24(9):1414-25.
50. Canut A, Martin-Herrero JE, Labora A, Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(3):605-12.
51. Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В., Грудина С.А., и др. Левофлоксацин и макролиды при обострении хронического бронхита: сравнительный анализ эффективности лечения и длительности безрецидивного периода. *Антибиотики и химиотерапия*. 2007;52(7):21-31.
52. Ruiz-Gonzalez A, Gimenez A, Gomez-Arbonas X, et al. Open-label, randomized comparison trial of long-term outcomes of levofloxacin versus standard antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2007;12(1):117-21.
53. Holland M, Chien S, Corrado M, et al. The pharmacokinetic profile of levofloxacin following once- or twice-daily 500 mg administration. Proceedings of Fifth International Symposium on New Quinolones. Singapore, 1994; p. 25-7.
54. Chow AT, Fowler CL, Williams RR, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple 750-milligram doses of intravenous levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(7):2122-5.
55. Chien SC, Wong FA, Fowler CL, et al. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(4):885-8.
56. Lister PD. Pharmacodynamics of 750 mg and 500 mg doses of levofloxacin against ciprofloxacin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44(1):43-9.
57. Gottfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest*. 2001;119(4):1114-22.
58. Frei CR, Jaso TC, Mortensen EM, et al. Medical resource utilization among community-acquired pneumonia patients initially treated with levofloxacin 750 mg daily versus ceftriaxone 1000 mg plus azithromycin 500 mg daily: a US-based study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(4):859-68.

59. File TM Jr. Duration and cessation of antimicrobial treatment. *J Hosp Med*. 2012;7(Suppl. 1):S22-33.
60. Tansarli GS, Mylonakis EE. Efficacy of short-course antibiotic treatments for community-acquired pneumonia in adults: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(9):AAC.e00635-18.
61. Bronzawear S, Cars O, Buchholz U, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(3):278-82.
62. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365(9459):579-87.
63. Esposito S, Esposito I, Leone S. Considerations of antibiotic therapy duration in community- and hospital-acquired bacterial infections. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(11):2570-5.
64. Navarta AC, Peyrani P, Wiemken TL, et al. Short duration of antibiotic therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: results from the CAPO international cohort study. *ULJRI*. 2017;1(3):21-6.
65. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl. 2(Suppl. 2):S27-72.
66. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17 Suppl. 6(Suppl. 6):E1-59.
67. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 Suppl. 3:iii1-55.
68. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*. 2003;37(6):752-60.
69. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, et al. Efficacy of 750 mg, 5 days levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(4):555-63.
70. Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, et al. Levofloxacin 750 mg for 5 days for the treatment of hospitalized fine risk class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med*. 2006;100(12):2129-36.
71. Shorr AF, Zadeikis N, Xiang JX, et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged ≥65 years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther*. 2005;27(8):1251-9.
72. Zhao X, Wu JF, Xiu QY, et al. A randomized controlled clinical trial of levofloxacin 750 mg versus 500 mg intravenous infusion in the treatment of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;80(2):141-7.
73. Zhao T, Chen LA, Wang P, et al. A randomized, open, multicenter clinical study on the short course of intravenous infusion of 750 mg of levofloxacin and the sequential standard course of intravenous infusion/oral administration of 500 mg of levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *J Thorac Dis*. 2016;8(9):2473-84.
74. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). Available at: <https://goldcopd.org>. Accessed: 25.08.2021
75. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18(6):503-12.
76. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. Available at: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm. Accessed: 25.08.2021.
77. Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(4):497-505.
78. Lu ZK, Yuan J, Li M, et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(2):295-303.
79. Ball P. Role of levofloxacin in the treatment of lower respiratory tract infections. Penetration: New challenges for levofloxacin in the fight against infectious diseases. Tokyo: BIOMEDIS, 2003; p. 22-32.
80. Khashab MM, Xiang J, Kahn JB. Comparison of the adverse event profiles of levofloxacin 500 mg and 750 mg in clinical trials for the treatment of respiratory infections. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1997-2006.
81. Medication guide Levaquin. Available at: www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303865.htm. Accessed: 25.08.2021.
82. Tillotson G, Ball P. Fluoroquinolone safety profiles – A review. *Today's Therapeutic Trends*. 2002;20(4):419-35.
83. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on new agents. *Clin Infect Dis*. 1999;28(2):352-64.
84. Highlights of prescribing information. Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/lab el/2016/020634s067,020635s073,021721s0341bl.pdf. Accessed: 25.08.2021.
85. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). Временные методические рекомендации. Режим доступа: www.minzdrav.gov.ru. Ссылка активна на 25.08.2021 [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (05/07/2021). Temporary guidelines. Available at: www.minzdrav.gov.ru. Accessed: 25.08.2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Клиническое наблюдение течения новой коронавирусной инфекции у пациента с подострой формой гиперсенситивного пневмонита

Г.М. Куikliна✉, А.З. Ахмедова, Н.Н. Макарянц

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Аннотация

Представлен случай сложной дифференциальной диагностики подострой формы гиперсенситивного пневмонита у пациента с рентгенологическим симптомом «матового стекла» в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, а также сочетанное течение этого заболевания и коронавируса у одного пациента.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, гиперсенситивный пневмонит, «матовое стекло», легочная реабилитация

Для цитирования: Куikliна Г.М., Ахмедова А.З., Макарянц Н.Н. Клиническое наблюдение течения новой коронавирусной инфекции у пациента с подострой формой гиперсенситивного пневмонита. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 477–479. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201021

CASE REPORT

Clinical observation of the course of new coronavirus infection in a patient with subacute form of hypersensitive pneumonitis

Galina M. Kuklina✉, Aminat Z. Akhmedova, Natalia N. Makariants

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Abstract

We present a case of difficult differential diagnostics of subacute form of hypersensitive pneumonitis in a patient with radiological symptom of "frosted glass" in the conditions of new coronavirus infection pandemic, and also the combined course of this disease and coronavirus in one patient.

Key words: new coronavirus infection, hypersensitive pneumonitis, "frosted glass", pulmonary rehabilitation

For citation: Kuklina GM, Akhmedova AZ, Makariants NN. Clinical observation of the course of new coronavirus infection in a patient with subacute form of hypersensitive pneumonitis. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 477–479. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201021

Введение

Гиперсенситивный пневмонит (ГП) – заболевание, в основе которого лежит иммунологически индуцированное воспаление легочной паренхимы с вовлечением в патологический процесс стенок альвеол и бронхов вследствие неоднократного вдыхания разнообразных органических антигенов [1]. Распространенность ГП зависит от профессии, бытовых условий, географических особенностей региона, экологической обстановки. Определить, у какого процента пациентов, контактирующих с «виновным» агентом, развивается ГП, очень сложно. Тем не менее большинство экспертов полагают, что примерно от 5 до 15% лиц, подвергшихся экспозиции высокой концентрации этиологического агента, заболевают ГП. Распространенность заболевания среди людей, контактирующих с низкими концентрациями «виновного» агента, пока не определена [2]. Уже больше года мы живем в условиях пандемии, объявленной по поводу новой коронавирусной инфекции (COVID-19). За это время только в России переиздано 10 временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [3]. За этот год врачи научились распознавать, лечить и предотвращать осложнения у данной категории пациентов [4]. Но при этом среди основной массы населения процент больных ГП является довольно низ-

ким и еще меньше процент пациентов, которые перенесли COVID-19 в составе коморбидной патологии, такой как ГП. В связи с этим авторам статьи представляется интересным описать редкий случай сочетания ГП и COVID-19 у одного пациента.

Пациент Г. 46 лет 11.11.20 поступил в ФГБНУ ЦНИИТ с жалобами на слабость, одышку при подъеме по лестнице на 3-й этаж, непродуктивный кашель малой интенсивности в течение дня.

Из анамнеза известно, что больной работает электрослесарем. Контакт со сваркой, аэрозольными красками происходил у него в течение 5 лет. Впервые симптомы заболевания появились в мае 2020 г. в виде выраженной слабости и одышки при физической нагрузке. Пациент обратился к терапевту по месту жительства, проводилась антибактериальная терапия, но не имела эффекта. Больного направили 21.05.20 на компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), на которой выявили диффузные двусторонние изменения легочной паренхимы по типу «матового стекла» и центрилобулярные очаги с нечеткими контурами. Провели антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия (АБШСД) без динамики. Далее пациент обследовался у кардиолога по поводу тахикардии и колющей боли в области сердца, возникающей без

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Куikliна Галина Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: kgm74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1011-4250

Ахмедова Аминат Зейнудиновна – аспирант ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: ahmed.amina2018@mail.ru

Макарянц Наталья Николаевна – д-р мед. наук, зав. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: roman4000@yandex.ru

✉ Galina M. Kuklina – Cand. Sci. (Med.), Central Tuberculosis Research Institute. E-mail: kgm74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1011-4250

Aminat Z. Akhmedova – Graduate Student, Central Tuberculosis Research Institute. E-mail: ahmed.amina2018@mail.ru

Natalia N. Makariants – D. Sci. (Med.), Central Tuberculosis Research Institute. E-mail: roman4000@yandex.ru

Таблица 1. Цитограмма бронхоальвеолярного смыва (%)

Дата	Альвеолярные макрофаги	Лимфоциты	Нейтрофилы	Эозинофилы	Базофилы
16.11.20	34	53	10	1	2

нагрузки и купирующейся самостоятельно, назначена антиангинальная терапия Эгилком с незначительным эффектом. Одышка при физической нагрузке сохранялась. В июле 2020 г. больной стал отмечать тяжесть в грудной клетке при глубоком вдохе, он обратился к пульмонологу, который назначил муколитическую и бронхолитическую терапию через небулайзер с небольшой положительной клинической динамикой. У пациента при контрольной КТ ОГК от 05.10.20 отмечался отрицательный тренд в виде нарастания очаговой диссеминации. Пульмонолог рекомендовал прием Симбикорта без эффекта. Больной обратился в ФГБНУ ЦНИИТ, где прошел обследование, показавшее на амбулаторном этапе следующие результаты: проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) от 09.10.20 отрицательная, проба с сальбутамолом бронхоспазма не выявила. На КТ ОГК от 02.11.2020 в сравнении с 05.10.20 выявили интерстициальные изменения с множеством сливных внутридольковых мелких стереотипных очагов типа «снежной бури», внутригрудную лимфаденопатию.

По словам пациента, в течение последних 14 сут со дня госпитализации он не посещал эпидемически неблагополучные по COVID-19 страны и регионы, отрицал контакт с лицами, инфицированными коронавирусом (SARS-CoV-2).

При поступлении в ФГБНУ ЦНИИТ состояние больного определено как удовлетворительное. Кожа и видимые слизистые оболочки были чистые, обычной влажности и окраски, отеков не обнаружено. Температура тела 36,3°C. Грудная клетка правильной формы. При аускультации отмечено, что в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Насыщение крови кислородом (SpO₂) в покое 96%, после физической нагрузки 91%. Тоны сердца звучные, ритмичные. Пульс 80 уд/мин. Артериальное давление 140/80 мм рт. ст. Неврологические нарушения отсутствуют. В остальных органах и системах видимых патологий не обнаружили.

Пациенту проводилась 6-минутная шаговая проба, всего пройдено 495 м. Минимальный уровень SpO₂ за все время ходьбы составил 92%, через 30 с восстановился до 94%.

Итоги обследования больного показали, что в клиническом анализе крови отмечалась ускоренная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) до 23 мм/ч, остальные показатели в гемограмме оставались в норме. Результаты биохимического анализа крови в пределах референсных значений.

По данным микробиологического исследования в мокроте обнаружили кислотоустойчивые микобактерии, ДНК микобактерии туберкулеза и РНК вируса SARS-CoV-2 не нашли.

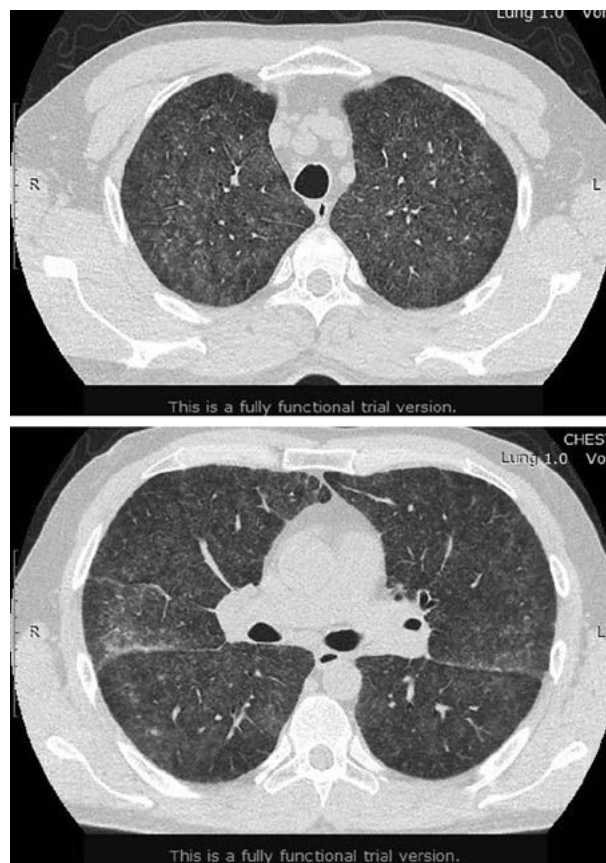
На КТ ОГК от 02.11.20 определен легочный рисунок, который замещен на интерстициальные изменения с множеством сливных внутридольковых мелких стереотипных очагов типа «снежной бури», ретрокаважные внутригрудные лимфатические узлы (ВГЛУ) до 1,2 см, левые парааортальные ВГЛУ – 1,0 см по короткой оси, трахеобронхиальные ВГЛУ – 1,2 см, бифуркационные ВГЛУ – 1,0 см нормальной плотности, гомогенные с четкими контурами. При сравнении с исследованием от 05.10.20 (рис. 1) отмечалось нарастание интерстициальных изменений и числа сливных очагов.

При анализе функции внешнего дыхания нарушения легочной вентиляции не выявлено.

Стоит отметить значительное снижение диффузионной способности легких (DLCO SB=54,0%) и удельной диффузии (DLCO/VA=59,0%).

Для верификации диагноза пациенту выполнили комплексное бронхологическое исследование. Эндоскопи-

Рис. 1. Мультиспиральная КТ ОГК от 05.10.20.

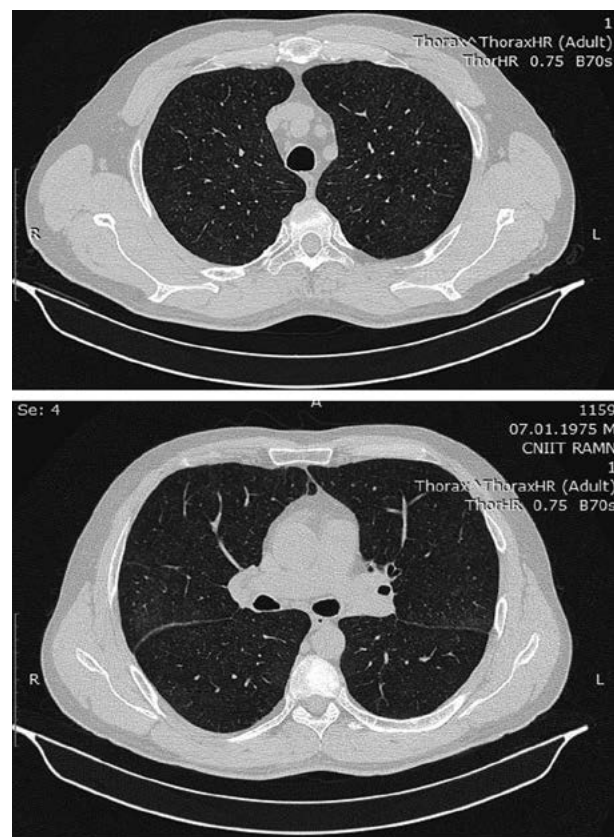


ческое заключение: диффузный двусторонний бронхит 1-й степени.

По данным из табл. 1 видно, что у больного наблюдался лимфоцитарный клеточный состав бронхоальвеолярного смыва. При цитологическом исследовании материалов трансbronхиальной биопсии легких обнаружены выраженная макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация, разрозненно лежащие эпителиоидные клетки, многоядерные макрофаги и клетки инородного тела, часто встречались тучные клетки.

У пациента при патоморфологическом исследовании биоптата трансbronхиальной биопсии легкого обнаружили большое количество эпителиоидно-клеточных гранул. Большинство гранул с хорошо различимыми четкими границами, ограниченные ободком из рыхлой волокнистой соединительной ткани. Некоторые образуют скопления. По периферии и между гранулами встречаются немногочисленные лимфоциты. Обнаружены единичные эозинофилы.

В результате проведенных обследований на основании данных анамнеза (наличие профессиональной вредности), клинической картины (присутствие одышки), снижения уровня сатурации в условиях физической нагрузки, уменьшения диффузионной способности и коэффициента диффузии, обнаружения эозинофилов при процедуре бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и в биоптате легкого установили диагноз больному: ГП неуточненной этиологии, подострое течение, активная фаза. Имеется дыхательная недостаточность 1-й степени.

Рис. 2. Мультиспиральная КТ ОГК от 22.12.20.

Пациенту по поводу ГП назначили системную глюкокортикостероидную (ГКС) терапию метипредом в дозе 16 мг/сут, проведен курс экстракорпоральных методов лечения и легочной реабилитации, включающей в себя дыхательную гимнастику, ходьбу по пересеченной местности и лечебную физкультуру с выраженной положительной клинической динамикой в виде увеличения толерантности к физической нагрузке.

Однако во время госпитализации 26.11.20 у пациента появились жалобы на головные боли, чувство жжения в глазах, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. При дообследовании выполнен микробиологический анализ мокроты на SARS-CoV-2, по данным которого выявили РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Исследование лабораторных данных показало, что в гемограмме и биохимическом анализе крови стоит обратить внимание на повышение уровня СОЭ до 45 мм/ч и креатинина до 133 мкмоль/л соответственно. Установлен диагноз COVID-19, вирус идентифицирован и подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов. Также определены ГП неуточненной этиологии, подострое течение, активная фаза; дыхательная недостаточность 1-й степени. Больного перевели в инфекционное отделение. Проводилась противовирусная, антибактериальная, симптоматическая и ГКС-терапия, а также

профилактика тромбоэмболических осложнений согласно методическим рекомендациям №9 по лечению, профилактике и диагностике COVID-19. В условиях проводимой терапии на 3-и сутки пациент отметил значительное улучшение самочувствия в виде нормализации температуры тела, исчезновения жжения в глазах, яблках и головных болей. Также достигнуты отрицательные результаты анализов мокроты на SARS-CoV-2 от 14 и 16.12.20. Больному выполнена контрольная КТ ОГК 22.12.20, на которой при сравнении с предыдущим КТ-исследованием зарегистрирована значительная положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения выраженности очагово-интерстициальных изменений в легких, восстановления воздушности легочной ткани и уменьшения размеров ВГЛУ (рис. 2). В гемограмме и биохимическом анализе крови нормализовались показатели СОЭ и креатинина. Перед выпиской пациенту повторно провели пробу с 6-минутной ходьбой. Всего пройдено 660 м, при этом уровень SpO_2 не снижался и составил 98%.

Заключение

В данном клиническом примере авторы показали течение COVID-19 у больного с активной фазой подострого ГП. Интересен тот факт, что этот пациент при заболевании COVID-19 уже получал терапию системными ГКС по поводу ГП, что, по мнению авторов, привело к легкому течению COVID-19. У данного пациента не возникло осложнений в виде вирусной пневмонии, как можно увидеть на КТ ОГК. Эта КТ ОГК показывает сложность дифференциальной диагностики между вирусной пневмонией и ГП, так как рентгенологические данные этих двух заболеваний очень похожи за счет наличия явления «матового стекла». В то же время данным наблюдением авторы статьи хотели подтвердить выраженную положительную клинко-рентгенологическую динамику у пациента с коморбидной патологией в условиях использования комбинированной терапии системных ГКС в сочетании с курсом экстракорпоральных методов лечения и применения легочной реабилитации, включающей в себя дыхательную гимнастику, ходьбу по пересеченной местности и лечебную физкультуру.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

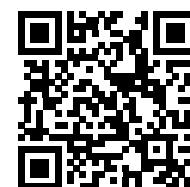
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Costabel U, Bonella F, Guzman J. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med*. 2012;33:151-63.
- Терехова Е.П. Экзогенные аллергические альвеолиты: современные подходы к диагностике и терапии. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2013;3(39):40-55 [Terekhova EP. Ekzogennye allergicheskie al'veolity: sovremennye podkhody k diagnostike i terapii. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pulmonologiya i otorinolaringologiya*. 2013;3(39):40-55 (in Russian)].
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). Режим доступа: <http://ivo.garant.ru/#/document/400292418/paragraph/3437:0>. Ссылка активна на 25.05.2021 [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (08.02.2021). Available at: <http://ivo.garant.ru/#/document/400292418/paragraph/3437:0>. Accessed: 25.05.2021 (in Russian)].
- Drake TM, Docherty AB, Harrison EM, et al. Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(12):1656-65. DOI:10.1164/rccm.202007-2794OC.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCOR.RU