

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-5

# Применение комбинированного назального спрея, содержащего туаминогептан, ацетилцистеин и гиалуроновую кислоту, в комплексной терапии острого риносинусита

С.В. Рязанцев<sup>1</sup>, А.А. Кривопапов<sup>1,2</sup>, В.В. Дворянчиков<sup>1</sup>, С. Алексеенко<sup>1-3</sup>, В.Е. Кузовков<sup>1</sup>, С.В. Барашкова<sup>1,3</sup>, Е.К. Тихомирова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса», Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение влияния гиалуроновой кислоты на клиническую эффективность сочетания туаминогептана и N-ацетилцистеина и функциональную активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа при остром риносинусите (ОРС).

**Материал и методы:** исследование проведено с участием 60 взрослых (возраст 17–65 лет) пациентов и 60 детей (возраст 6–16 лет) с диагнозом ОРС средней степени тяжести, которые получали Препарат 1 в виде дозированного спрея для местного применения, содержащий туаминогептан, ацетилцистеин и гиалуронат натрия (основная группа), или Препарат 2, содержащий туаминогептан и ацетилцистеин (группа сравнения). Помимо этого, все обследуемые получали стандартную антибиотикотерапию. Обследование пациентов проводилось в трех контрольных точках: визит 1 — первоначальное обращение, в ходе которого осуществлялась оценка субъективной выраженности жалоб по 10-балльной визуально-аналоговой шкале и оценка симптомов специалистом (0–3 балла), а также оценка морфологической структуры слизистой оболочки и функциональной активности цилиарного аппарата методом видеоцитоморфометрии; визит 2 — через 5–7 дней после начала лечения с аналогичным объемом обследований, визит 3 — на 10–14-е сутки после лечения, обследование включало оценку выраженности жалоб пациентом и симптомов синоназальной патологии.

**Результаты исследования:** сравнительный анализ динамики выраженности жалоб и объективных признаков синоназальной патологии в обеих возрастных группах показал, что оба препарата статистически значимо снижают выраженность субъективных жалоб и симптомов ОРС, однако более выраженную клиническую эффективность продемонстрировал Препарат 1. Оба препарата показали высокую степень безопасности как у взрослых, так и у детей. Препарат 1, содержащий в составе гиалуроновую кислоту, оказывал положительное влияние на морфологию и выживаемость клеток, а также на активность цилиарного аппарата мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа.

**Заключение:** комбинированный назальный спрей, сочетающий наряду с туаминогептаном и ацетилцистеином гиалуронат натрия, продемонстрировал более высокую клиническую эффективность вследствие положительного влияния на цилиарный аппарат и морфологические характеристики мерцательного эпителия слизистой оболочки носа, в связи с чем может быть рекомендован к практическому применению у взрослых и детей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый риносинусит, гиалуроновая кислота, туаминогептан, ацетилцистеин, мукоцилиарный клиренс, мерцательный эпителий, деконгестанты, мукоактивная терапия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Дворянчиков В.В., Алексеенко С., Кузовков В.Е., Барашкова С.В., Тихомирова Е.К. Применение комбинированного назального спрея, содержащего туаминогептан, ацетилцистеин и гиалуроновую кислоту, в комплексной терапии острого риносинусита. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(8):498–510. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-5.

## Combined nasal spray containing tuaminoheptane, acetylcysteine, and hyaluronic acid in the complex therapy for acute rhinosinusitis

S.V. Ryazantsev<sup>1</sup>, A.A. Krivopalov<sup>1,2</sup>, V.V. Dvoryanchikov<sup>1</sup>, S. Alekseenko<sup>1-3</sup>, V.E. Kuzovkov<sup>1</sup>, S.V. Barashkova<sup>1,3</sup>, E.K. Tikhomirova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose, and Speech, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup>K.A. Raikhfus Children City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to assess the effect of hyaluronic acid on the clinical efficacy of a combination of tuaminoheptane and N-acetylcysteine and the functional activity of the nasal mucociliary apparatus in acute rhinosinusitis (ARS).

**Patients and Methods:** 60 adults aged 17–65 and 60 children aged 6–16 diagnosed with moderate ARS were enrolled. The study group received Drug 1 (a dosed spray for topical use containing tuaminoheptane, acetylcysteine, and sodium hyaluronate). The comparison group received Drug 2 containing tuaminoheptane and acetylcysteine. In addition, all patients received standard antibacterial therapy. Patients were

examined at three control points. Visit 1 is an initial referral for subjective assessment of the severity of complaints using a 10-point visual analogue scale/VAS), assessment of symptoms by a specialist (0-3 points), and evaluation of the morphological structure of the mucosa and functional activity of the nasal mucociliary apparatus using video histomorphometry. Visit 2 occurred 5–7 days after starting treatment with a similar set of examinations. Visit 3 occurred on days 10–14 after treatment, and examinations included assessment of the severity of complaints and ARS symptoms.

**Results:** comparative analysis of changes in the severity of complaints and objective ARS signs in both age groups demonstrated that both drugs significantly reduced the severity of subjective complaints and ARS symptoms. However, Drug 1 demonstrated greater clinical efficacy. Both drugs were safe in both adults and children. Drug 1 containing hyaluronic acid had a positive effect on cell morphology and survival and on the activity of the nasal mucociliary apparatus.

**Conclusions:** a combined nasal spray containing sodium hyaluronate, tuaminoheptane, and N-acetylcysteine demonstrated higher clinical efficacy because of a positive effect on the nasal mucociliary apparatus and morphological characteristics of the nasal ciliated epithelium. Therefore, this preparation is recommended for practical use in adults and children.

**KEYWORDS:** acute rhinosinusitis, hyaluronic acid, tuaminoheptane, acetylcysteine, mucociliary clearance, ciliated epithelium, decongestants, mucoactive therapy.

**FOR CITATION:** Ryazantsev S.V., Krivopalov A.A., Dvoryanchikov V.V., Alekseenko S., Kuzovkov V.E., Barashkova S.V., Tikhomirova E.K. Combined nasal spray containing tuaminoheptane, acetylcysteine, and hyaluronic acid in the complex therapy for acute rhinosinusitis. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(8):498–510 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-8-5.

## ВВЕДЕНИЕ

Острый риносинусит (ОРС) представляет собой инфекционное воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух длительностью менее 12 нед.<sup>1</sup> Сопровождаясь, как правило, триадой симптомов (цефалгиями, болью в проекции околоносовых пазух и лихорадкой), риносинуситы значительно снижают качество жизни пациентов [1]. Согласно данным, полученным в США, частота развития ОРС составляет 1:3000 случаев, тогда как расходы на один случай составляют порядка 1100 долл. США [2]. В основе патогенеза ОРС лежит инфекционное воспаление слизистой оболочки носа, сопровождающееся отеком, трансудацией плазмы и гиперсекрецией желез. Нарушение механизмов мукоцилиарного клиренса приводит к увеличению длительности взаимодействия инфекционных агентов с клетками слизистой оболочки носа и последующему развитию синусита [3, 4]. Как следствие, выраженность нарушений механизмов цилиарного транспорта в значительной степени связана с тяжестью синоназальной патологии при риносинуситах [5, 6]. В связи с этим, наряду с эрадикацией инфекционного агента, важную роль в фармакотерапии воспалительных заболеваний полости носа играет мукоактивная терапия, направленная на восстановление мукоцилиарного транспорта, в комплексе с деконгестантами способствующая восстановлению дренажной функции полости носа и параназальных синусов [7, 8]. В течение последних лет возрастает интерес к применению в оториноларингологии, в том числе при ОРС, гиалуронової кислоты, обладающей противовоспалительным, иммуномодулирующим, цитопротективным и мукоактивным действием [9]. Высказывается предположение о повышении клинической эффективности мукоактивной терапии и деконгестантов в сочетании с гиалуронової кислотой [10], что является основанием для проведения углубленных исследований при лечении воспалительной патологии верхних дыхательных путей у взрослых и детей [11].

**Цель исследования:** изучение влияния гиалуронової кислоты на клиническую эффективность сочетания туаминогептана и N-ацетилцистеина и функциональную активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа при ОРС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено в соответствии с этическими стандартами, установленными в Хельсинкской декларации (1964 г.) и ее последними действующими поправками. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России. Перед включением в настоящее исследование было получено письменное информированное согласие от пациентов и (или) их законных представителей. Исследование проведено с участием 60 взрослых (возраст 17–65 лет) пациентов и 60 детей (возраст 6–16 лет) с диагнозом «острый риносинусит средней степени тяжести», среди которых были выделены основная группа и группа сравнения, по 30 пациентов в каждой.

Пациенты основной группы получали стандартную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России, а также применяли Препарат 1 (Риностейн®) в виде дозированного спрея для местного применения, содержащий в составе туаминогептан, N-ацетилцистеин и гиалуронат натрия. Пациенты группы сравнения на фоне стандартной терапии использовали интраназально Препарат 2 в виде спрея для местного применения, содержащего туаминогептан и N-ацетилцистеин.

**Критерии не включения в исследование:** наличие известной гиперчувствительности к туаминогептану и ацетилцистеину, другим компонентам, содержащимся в препаратах; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания; существенные отклонения от нормы в лабораторных показателях; острая психическая продуктивная симптоматика; наличие данных об инфицированности вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции); пациенты (взрослые), страдающие алкогольной, лекарственной и/или наркотической зависимостью; беременность или кормление грудью; любое сопутствующее заболевание, которое, по мнению исследователя, может препятствовать оценке реакции на лечение; пациенты, принимавшие участие в каком-либо клиническом исследовании в течение 1 мес. до скрининга или одновременное участие пациента в другом клиническом исследовании; невозможность/неспособность пациента (родителей ребенка) выполнять процедуры исследования.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Острый синусит. 2021. (Электронный ресурс.) URL: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2022/Острый%20синусит.pdf>. (дата обращения: 15.06.2023).

В ходе исследования были предусмотрены следующие контрольные точки:

*Визит 1* (первичное обращение): консультация и ЛОР-обследование, постановка диагноза, включение в исследование, заполнение индивидуальной регистрационной карты (ИРК) на пациента, взятие браш-биоптата слизистой оболочки полости носа с выполнением видеоцитоморфометрии, рандомизация, назначение и выдача пациенту препаратов.

*Визит 2* (5–7-е сутки после начала лечения): клиническая оценка состояния больного, ЛОР-обследование, оценка эффективности лечения и переносимости препаратов, наличие побочных эффектов, заполнение ИРК на пациента, взятие браш-биоптата слизистой оболочки полости носа с выполнением видеоцитоморфометрии.

*Визит 3* (10–14-е сутки после начала лечения): клиническая оценка состояния больного, ЛОР-обследование, оценка эффективности лечения и переносимости препаратов, заполнение ИРК на пациента, фиксирование наличия побочных эффектов.

Оценка жалоб пациентом проводилась по степени выраженности симптомов заболевания в сравнении с желаемым (асимптомным) состоянием по модифицированной 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (0 баллов — очень хорошо, 10 баллов — очень плохо). С использованием шкалы проводилась оценка жалоб на слабость/недомогание, головную боль, нарушение носового дыхания, выделения из носа, нарушение обоняния, сухость в горле, кашель, нарушение качества жизни. На основании полученных данных рассчитывалась суммарная выраженность жалоб.

Оценка клинического состояния пациентов с ОРС проводилась ЛОР-специалистом по балльной системе, где отсутствию нарушений соответствовала оценка 0 баллов, тогда как максимальная выраженность отмечалась в 3 балла. При этом оценивали выраженность ринореи, затруднения носового дыхания, гнойный характер носового секрета, выраженность гиперемии слизистой оболочки, сужения носовых ходов, отека слизистой оболочки, гипертермии, а также интоксикации. На основании полученных данных анализировали суммарную выраженность симптомов синусальной патологии.

Также проводилась оценка безопасности исследуемых препаратов, основанная на регистрации нежелательных явлений. При этом под нежелательным явлением понималось любое неблагоприятное медицинское явление, наблюдаемое у получившего препарат субъекта, которое может и не иметь причинно-следственной связи с данным видом лечения. Отсутствие терапевтического эффекта не считалось нежелательным явлением.

Исследование функции мукоцилиарного транспорта выполняли методом видеоцитоморфометрии нативных препаратов браш-биопсий слизистой оболочки полости носа с использованием прямого светового исследовательского микроскопа Nikon Eclipse E200 (Nikon, Япония), оснащенного высокоскоростной цифровой цветной видеокамерой Basler (Basler AG, Германия) с функцией Image ROI и частотой не менее 150 кадров в 1 с в пяти зонах интереса, отвечающих критериям отбора: площадь пласта с апикальными краями клеток при съемке в проекции к исследователю не менее 2500 мкм<sup>2</sup> или длина ряда клеток в боковой проекции не менее 50 мкм. Для дальнейшего анализа проводили обработку видеофайлов и микрофотографий

в программе MMSOft (Россия). Морфометрический анализ включал оценку характера расположения клеток в образце, длительности двигательной активности цилиарного аппарата, выживаемости клеток (определение признаков цитолиза более чем в 15–30% клеток), с оценкой сохранения цилиарного аппарата на клетках, измерением длины цилий, высоты клеток, размеров клеток и ядер, частоты, амплитуды биения цилий. Также проводили цитологический анализ браш-биоптатов для выявления инфильтрации слизистой оболочки носа и околоносовых пазух нейтрофилами и эозинофилами [5].

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием программного пакета Statistica 10.0 (Statsoft, США). Характер распределения данных оценивали с использованием критерия Шапиро — Уилка. В связи с отсутствием Гауссова распределения в качестве описательных статистик использовали медиану и границы межквартильного интервала (Me (IQR)). Достоверность изменения параметров в динамике оценивалась посредством применения критерия знаков. В свою очередь, межгрупповое сравнение в соответствующие контрольные точки осуществлялось с использованием U-критерия Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке суммарной выраженности жалоб взрослых пациентов в динамике отмечено значительное снижение данного параметра на фоне применения обоих препаратов (все  $p < 0,001$ ). На момент обоих контрольных визитов суммарная оценка выраженности жалоб у взрослых пациентов основной группы была ниже таковой в группе сравнения. Так, суммарная выраженность жалоб пациентов на визитах 1, 2 и 3 в основной группе составила 54 (47–60), 19 (16–21) и 2 (1–3) балла соответственно, в группе сравнения — 49,5 (47–58), 26,5 (25–30) и 9,5 (9–11) балла соответственно. Несмотря на выраженное снижение суммарной выраженности жалоб в обеих группах, при сравнении соответствующих показателей у пациентов, применявших различные препараты, выявлены межгрупповые различия.

Так, на фоне отсутствия статистически значимых различий в исходных показателях суммарной выраженности жалоб ( $p = 0,242$ ) значения данного показателя на визитах 2 и 3 в основной группе пациентов были ниже таковых в группе сравнения на 28% ( $p < 0,001$ ) и 79% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Влияние препаратов на динамику выраженности отдельных жалоб у взрослых пациентов представлено в таблице 1.

Аналогичный характер изменений на фоне применения препаратов был выявлен у пациентов детского возраста. Так, суммарная выраженность жалоб до лечения, к визитам 2 и 3 у пациентов, получавших Препарат 1 (Риностейн®), составила 52,5 (49–57), 14,5 (11–19) и 1 (0–4) балл, в группе, получавшей Препарат 2, — 47,5 (39–54), 32,5 (27–36) и 13 (10–15) баллов соответственно. При этом снижение суммарной выраженности жалоб в обеих группах было статистически значимым ( $p < 0,001$ ). Несмотря на то, что в основной группе пациентов начальная выраженность жалоб была выше таковой в группе сравнения на 11% ( $p = 0,030$ ), на визитах 2 и 3 значения данного показателя были ниже таковых в 2,2 и 13 раз соответственно. Влияние препаратов на динамику выраженности отдельных жалоб у пациентов детского возраста представлено в таблице 2.

**Таблица 1.** Сравнительный анализ влияния препаратов на выраженность жалоб (в баллах) взрослых пациентов  
**Table 1.** Comparative analysis of the effect of drugs on the severity of complaints in adults (scores)

Визит Visit	Основная группа Study group	Группа сравнения Comparison group	p (межгрупповые различия) p (intergroup differences)
<b>Слабость, недомогание / Weakness, malaise</b>			
Визит 1 / Visit 1	7 (7-8)	7 (6-7)	0,209
Визит 2 / Visit 2	2 (2-3) <sup>&lt;0,001</sup>	2 (2-4) <sup>&lt;0,001</sup>	0,912
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <sup>&lt;0,001</sup>	0 (0-1) <sup>&lt;0,001</sup>	0,083
p-динамика / p-dynamics	< 0,001	< 0,001	-
<b>Головная боль / Headache</b>			
Визит 1 / Visit 1	7 (6-8)	7 (6-8)	0,460
Визит 2 / Visit 2	2 (2-3) <sup>&lt;0,001</sup>	2 (1-4) <sup>&lt;0,001</sup>	0,889
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <sup>&lt;0,001</sup>	0 (0-0) <sup>&lt;0,001</sup>	0,700
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Носовое дыхание / Nasal breathing</b>			
Визит 1 / Visit 1	7 (7-8)	7 (7-8)	0,052
Визит 2 / Visit 2	4 (2-4) <sup>&lt;0,001</sup>	5 (4-5) <sup>&lt;0,001</sup>	<0,001
Визит 3 / Visit 3	1 (0-1) <sup>&lt;0,001</sup>	3 (3-4) <sup>&lt;0,001</sup>	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Выделения из носа / Nasal discharge</b>			
Визит 1 / Visit 1	7 (6-7)	7 (6-7)	0,221
Визит 2 / Visit 2	3 (2-4) <sup>&lt;0,001</sup>	5 (5-5) <sup>&lt;0,001</sup>	<0,001
Визит 3 / Visit 3	1 (0-1) <sup>&lt;0,001</sup>	2 (1-2) <sup>&lt;0,001</sup>	<0,001
p-динамика / p-dynamics	< 0,001	< 0,001	-
<b>Обоняние / Smell</b>			
Визит 1 / Visit 1	5 (5-7)	5 (5-6)	0,360
Визит 2 / Visit 2	2 (1-2) <sup>&lt;0,001</sup>	2 (2-3) <sup>&lt;0,001</sup>	0,010
Визит 3 / Visit 3	0 (0-1) <sup>&lt;0,001</sup>	1 (0-2) <sup>&lt;0,001</sup>	0,001
p-динамика / p-dynamics	< 0,001	< 0,001	-
<b>Сухость в горле / Dry throat</b>			
Визит 1 / Visit 1	6 (5-7)	5 (3-7)	0,868
Визит 2 / Visit 2	1 (0-2) <sup>&lt;0,001</sup>	3 (2-3) <sup>&lt;0,001</sup>	<0,001
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <sup>&lt;0,001</sup>	1 (0-2) <sup>&lt;0,001</sup>	0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Кашель / Cough</b>			
Визит 1 / Visit 1	5 (4-7)	5 (5-6)	0,601
Визит 2 / Visit 2	2 (1-3) <sup>&lt;0,001</sup>	2 (2-3) <sup>&lt;0,001</sup>	0,239
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <sup>&lt;0,001</sup>	0 (0-1) <sup>&lt;0,001</sup>	0,527
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Качество жизни / Quality of life</b>			
Визит 1 / Visit 1	7 (7-8)	7 (7-8)	0,193
Визит 2 / Visit 2	3 (2-4) <sup>&lt;0,001</sup>	4 (4-5) <sup>&lt;0,001</sup>	<0,001
Визит 3 / Visit 3	0 (0-1) <sup>&lt;0,001</sup>	3 (2-3) <sup>&lt;0,001</sup>	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-

**Примечание.** Здесь и в табл. 2–4: верхний индекс отражает значения p для результатов сравнения с исходными значениями (визит 1); p-динамика отражает значения p для сравнения между показателями до и после лечения (критерий знаков).

**Note.** Here and in the Table 2–4: the superscript represents p values to compare parameters with baseline values (Visit 1); p-dynamics represents p values to compare parameters before and after treatment (sign test).

**Таблица 2.** Сравнительный анализ влияния препаратов на выраженность жалоб (в баллах) пациентов детского возраста  
**Table 2.** Comparative analysis of the effect of drugs on the severity of complaints in children (scores)

Визит Visit	Основная группа Study group	Группа сравнения Comparison group	p (межгрупповые различия) p (intergroup differences)
<b>Слабость, недомогание / Weakness, malaise</b>			
Визит 1 / Visit 1	8 (7-8)	7 (6-8)	0,049
Визит 2 / Visit 2	2 (0-2,75) <0,001	4 (3-4) <0,001	<0,001
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <0,001	0 (0-0) <0,001	0,006
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Головная боль / Headache</b>			
Визит 1 / Visit 1	8 (7-9)	7 (6-8)	0,023
Визит 2 / Visit 2	2 (1,25-2) <0,001	4 (3-4,75) <0,001	<0,001
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <0,001	0 (0-0) <0,001	0,083
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Носовое дыхание / Nasal breathing</b>			
Визит 1 / Visit 1	8 (7-8)	7 (6-8)	0,070
Визит 2 / Visit 2	3 (2-4) <0,001	5 (5-6) <0,001	<0,001
Визит 3 / Visit 3	1 (0-1) <0,001	4 (3-4) <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Выделения из носа / Nasal discharge</b>			
Визит 1 / Visit 1	7 (7-8)	7 (6-7)	0,009
Визит 2 / Visit 2	3 (2-4) <0,001	5 (5-6) <0,001	<0,001
Визит 3 / Visit 3	0 (0-1) <0,001	3,5 (2,25-4) <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Обоняние / Smell</b>			
Визит 1 / Visit 1	6 (4-6)	5 (3,25-6)	0,407
Визит 2 / Visit 2	1 (0-2) <0,001	4 (3-5) 0,034	<0,001
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <0,001	2 (1-3) <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Сухость в горле / Dry throat</b>			
Визит 1 / Visit 1	3 (2-4,75)	2,5 (2-4)	0,343
Визит 2 / Visit 2	0 (0-1,75) <0,001	2 (0-3) 0,015	0,002
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <0,001	0 (0-0) <0,001	0,022
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Кашель / Cough</b>			
Визит 1 / Visit 1	5 (3,25-6)	5 (4-6)	0,976
Визит 2 / Visit 2	1 (0-2) <0,001	3 (2,25-4) 0,065	<0,001
Визит 3 / Visit 3	0 (0-0) <0,001	1 (0-2) <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-
<b>Качество жизни / Quality of life</b>			
Визит 1 / Visit 1	8,5 (7,25-9)	7 (6-9)	0,004
Визит 2 / Visit 2	2 (1-2,75) <0,001	5 (4-5) <0,001	<0,001
Визит 3 / Visit 3	0 (0-1) <0,001	2 (1-2) <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001	<0,001	-

Наряду с оценкой влияния проводимого лечения на выраженность жалоб у пациентов также изучен характер изменения суммарной выраженности симптомов синона-

зальной патологии. Установлено, что у взрослых пациентов основной группы значения данного параметра до начала лечения составляли 19 (18–20) баллов, при этом харак-

**Таблица 3.** Распределение взрослых пациентов в зависимости от балльной оценки выраженности объективных признаков синоназальной патологии, %**Table 3.** Distribution of adults based on objective sinonasal sign severity score, %

Визит Visit	Основная группа / Study group				Группа сравнения / Comparison group				p
	0	1	2	3	0	1	2	3	
<b>Затруднение носового дыхания / Nasal breathing trouble</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	3,3	50,0	46,7	0,0	3,3	76,7	20,0	0,043
Визит 2 / Visit 2	0,0	83,3	16,7	0,0 <0,001	0,0	36,7	43,3	10,0 <sup>0,117</sup>	<0,001
Визит 3 / Visit 3	80,0	20,0	0,0	0,0 <0,001	0,0	96,7	0,0	3,3 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Ринорея / Rhinorrhea</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	0,0	13,3	86,7	0,0	0,0	40,0	60,0	0,021
Визит 2 / Visit 2	6,7	66,7	26,7	0,0 <0,001	0,0	6,7	76,7	16,7 <sup>0,001</sup>	<0,001
Визит 3 / Visit 3	76,7	23,3	0,0	0,0 <0,001	3,3	93,3	3,3	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001*				-
<b>Характер носового секрета / Nature of nasal discharge</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	3,3	66,7	30,0	0,0	0,0	70,0	30,0	0,855
Визит 2 / Visit 2	13,3	83,3	3,3	0,0 <0,001	3,3	96,7	0,0	0,0 <0,001	0,394
Визит 3 / Visit 3	56,7	43,3	0,0	0,0 <0,001	26,7	70,0	3,3	0,0 <0,001	0,016
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Гиперемия слизистой оболочки / Hyperemia of mucosa</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	0,0	20,0	80,0	0,0	0,0	53,3	46,7	0,008
Визит 2 / Visit 2	16,7	33,3	46,7	3,3 <0,001	0,0	20,0	66,7	13,3 <sup>0,003</sup>	0,006
Визит 3 / Visit 3	76,7	23,3	0,0	0,0 <0,001	16,7	70,0	13,3	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Отек слизистой оболочки / Mucosal edema</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	3,3	6,7	90,0	0,063
Визит 2 / Visit 2	0,0	46,7	40,0	13,3 <0,001	0,0	10,0	50,0	40,0 <sup>0,001</sup>	0,001
Визит 3 / Visit 3	50,0	33,3	16,7	0,0 <0,001	0,0	56,7	43,3	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Сужение носовых ходов / Narrow nasal passages</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	0,0	73,3	26,7	3,3	6,7	86,7	3,3	0,004
Визит 2 / Visit 2	6,7	86,7	6,7	0,0 <0,001	0,0	56,7	43,3	0,0 <sup>0,001</sup>	<0,001
Визит 3 / Visit 3	76,7	23,3	0,0	0,0 <0,001	6,7	93,3	0,0	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Гипертермия / Hyperthermia</b>									
Визит 1 / Visit 1	3,3	23,3	73,3	0,0	0,0	73,3	26,7	0,0	<0,001
Визит 2 / Visit 2	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	96,7	3,3	0,0	0,0 <0,001	0,334
Визит 3 / Visit 3	96,7	0,0	3,3	0,0 <0,001	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	0,334
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Интоксикация / Intoxication</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	36,7	63,3	0,0	0,0	53,3	46,7	0,0	0,201
Визит 2 / Visit 2	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	1,000
Визит 3 / Visit 3	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	1,000
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-

теризуясь достоверным ( $p < 0,001$ ) снижением к моменту повторного и контрольного визитов в 2,7 раза (7 (5–9) баллов) и 9,5 раза (2 (1–3) балла) соответственно. В группе сравнения суммарная выраженность симптомов синоназальной патологии при обращении составляла 17 (16–18) баллов, при этом достоверно ( $p < 0,001$ ) снижаясь к визитам 2 и 3 на 35% (11 (9–12) баллов) и 65% (6 (5–7) баллов) соответственно. Несмотря на изначально большую суммарную выраженность симптомов синоназальной патологии, у взрослых пациентов основной группы значения данного показателя на визитах 2 и 3 были на 36% и в 3 раза ниже соответствующих в группе сравнения (все  $p < 0,001$ ). Влияние препаратов на динамику выраженности объективных симптомов у взрослых пациентов представлено в таблице 3.

При обследовании пациентов детского возраста выявлены сходные закономерности. В частности, применение Препарата 1 (Риностейн®) приводило более чем к трехкратному снижению суммарной выраженности симптомов к визиту 2 (5 (3–8) баллов) по сравнению с исходными показателями (17 (16–19) баллов). В свою очередь, к окончанию периода наблюдения симптомы синоназальной патологии в данной группе пациентов практически отсутствовали (0 (0–2) баллов). Применение Препарата 2 приводило к статистически значимому ( $p < 0,001$ ) снижению суммарной выраженности симптомов у детей на 25 и 53% относительно исходных значений (16 (14–18) баллов) к моменту визита 2 (12 (10–13) баллов) и визита 3 (7,5 (6–9) балла) соответственно. При этом значения суммарной выраженности симптомов в основной группе детей были достоверно ниже таковых в группе сравнения во всех контрольных точках ( $p < 0,001$ ). Влияние препаратов на динамику выраженности отдельных признаков синоназальной патологии представлено в таблице 4.

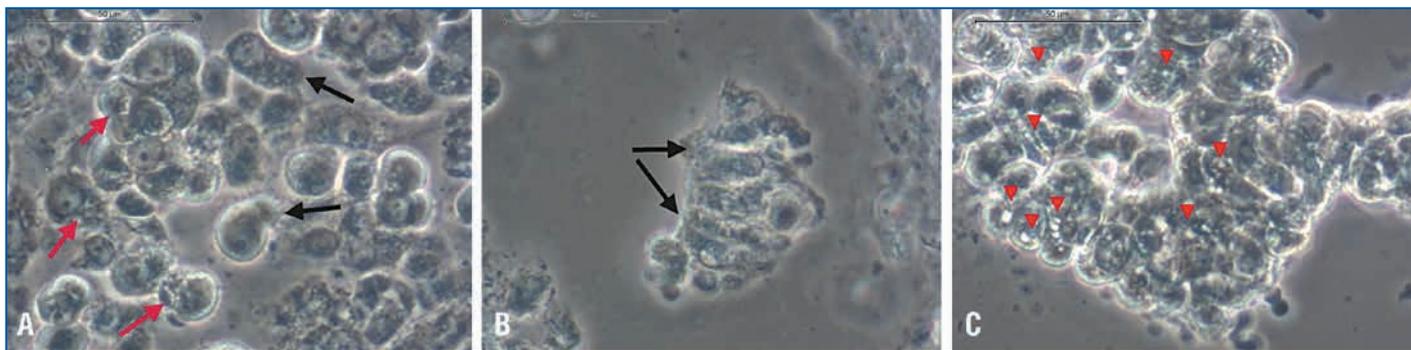
Наряду с влиянием на выраженность жалоб и симптомов синоназальной патологии применение исследуемых препаратов оказывало значительное влияние на функциональную активность цилиарного аппарата эпителия слизистой оболочки носа у взрослых пациентов. На момент

первого обращения различных изучаемых показателей между группами выявлено не было (рис. 1).

На фоне применения Препарата 1 (Риностейн®) отмечалось достоверное увеличение относительного количества клеток с подвижными цилиями, частоты биения цилий, а также выживаемости клеток эпителия более чем в 32, 3 и 3 раза по сравнению с исходными показателями соответственно (рис. 2). Использование Препарата 2 приводило к статистически значимому снижению значений данных показателей. Применение обоих препаратов приводило к статистически значимому увеличению длины цилий (рис. 3). В то же время к моменту визита 2 доля клеток с подвижными цилиями, частота биения цилий, длина цилий, а также выживаемость эпителия у пациентов основной группы достоверно превышала таковую у лиц из группы сравнения.

Сходный характер изменений был зарегистрирован у пациентов детского возраста. Установлено, что применение Препарата 1 (Риностейн®) приводило к статистически значимому повышению относительного количества клеток с подвижными цилиями в 25 раз, выживаемости клеток более чем в 2 раза, а также длины цилий на 21% по сравнению с исходными показателями. В отличие от взрослых пациентов, применение Препарата 2 не приводило к статистически значимому изменению показателей функциональной активности цилиарного аппарата, хотя и отмечалась некоторая тенденция к снижению. Как следствие, у детей основной группы отмечались достоверно более высокие значения доли клеток с подвижными цилиями, частоты биения и длины цилий, а также выживаемости эпителиальных клеток по сравнению с группой сравнения (табл. 5).

Наряду с изменением функциональной активности цилиарного аппарата применение исследуемых препаратов также приводило к изменениям морфологических характеристик слизистой оболочки носа. В частности, у взрослых пациентов применение Препарата 1 сопровождалось достоверным ( $p = 0,006$ ) увеличением высоты клеток эпителия (высокие клетки — 21,7%, кубические —

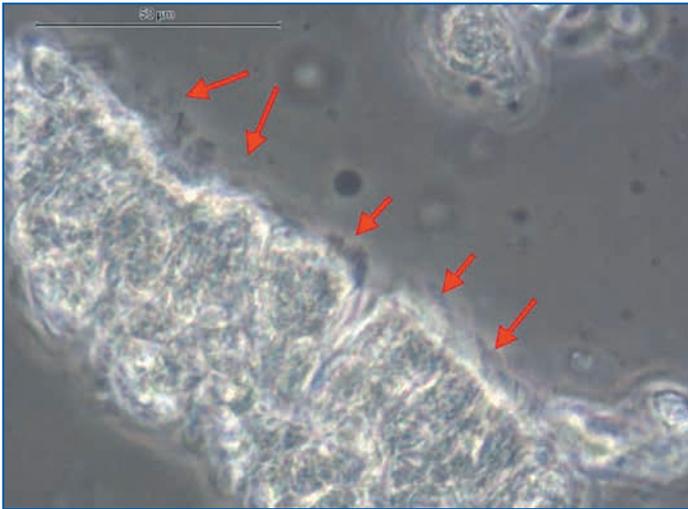


**Рис. 1.** Микрофотографии браш-биоптатов слизистой оболочки носа у пациентов с ОРС до начала терапии: А — небольшие пласты и группы округленных метаплазированных и низких кубических клеток с выраженными вторичными изменениями: зернистая оптически плотная цитоплазма, местами с мелкокапельной вакуолизацией (красные стрелки), сниженная высота клеток, неровный или куполообразный апикальный край, субтотальная десквамация цилий (черные стрелки); В — ряд высоких призматических клеток с неровным или куполообразным апикальным краем, тотальной десквамацией цилий (черные стрелки), выраженной зернистостью цитоплазмы (дистрофия); С — крупные пласты метаплазированных клеток с плотной зернистой и вакуолизированной цитоплазмой, сохранением плотных межклеточных связей. Цилиарный аппарат полностью отсутствует

**Fig. 1.** Microphotographs of brush biopsy specimens of the nasal mucosa in patients with ARS before starting therapy: A, small layers and groups of rounded metaplastic and low cubic cells with significant secondary changes, i.e., granular optically dense cytoplasm with occasional fine droplet vacuolization (red arrows), reduced cell height, irregular or dome-shaped apical edge, subtotal desquamation of cilia (black arrows); B, a row of tall prismatic cells with an irregular or dome-shaped apical edge, total desquamation of cilia (black arrows), significantly granular cytoplasm (dystrophy); C, large layers of metaplastic cells with dense granular and vacuolated cytoplasm and preserved tight intercellular contacts. The ciliary apparatus is completely absent

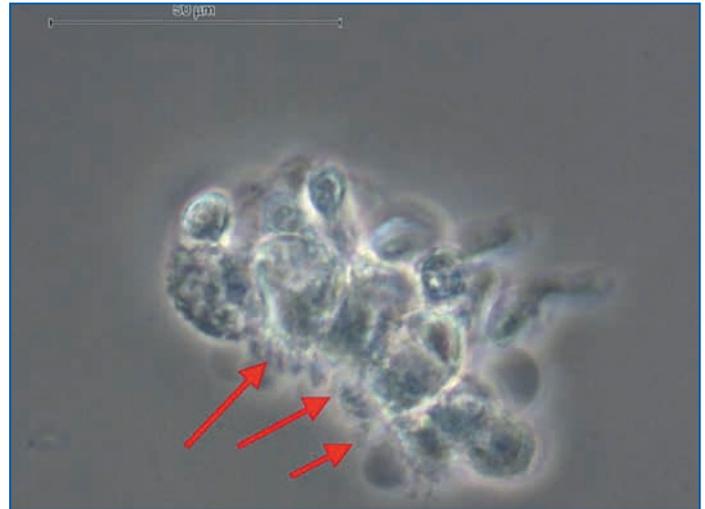
**Таблица 4.** Распределение пациентов детского возраста в зависимости от балльной оценки выраженности объективных признаков синоназальной патологии, %**Table 4.** Distribution of children based on objective sinonasal sign severity score, %

Визит / Visit	Основная группа / Study group				Группа сравнения / Comparison group				p
	0	1	2	3	0	1	2	3	
<b>Затруднение носового дыхания / Nasal breathing trouble</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	6,7	70,0	23,3	0,0	10,0	73,3	16,7	0,466
Визит 2 / Visit 2	26,7	66,7	6,7	0,0 <0,001	3,3	36,7	60,0	0,0 <0,001	<0,001
Визит 3 / Visit 3	86,7	13,3	0,0	0,0 <0,001	10,0	83,3	6,7	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Ринорея / Rhinorrhea</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	6,7	20,0	73,3	0,0	10,0	43,3	46,7	0,049
Визит 2 / Visit 2	6,7	80,0	13,3	0,0 <0,001	3,3	10,0	63,3	23,3 0,156	<0,001
Визит 3 / Visit 3	70,0	30,0	0,0	0,0 <0,001	6,7	56,7	36,7	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Характер носового секрета / Nature of nasal discharge</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	3,3	90,0	6,7	0,0	16,7	76,7	6,7	0,206
Визит 2 / Visit 2	36,7	63,3	0,0	0,0 <0,001	3,3	56,7	40,0	0,0 0,002	<0,001
Визит 3 / Visit 3	80,0	20,0	0,0	0,0 <0,001	16,7	80,0	3,3	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Гиперемия слизистой оболочки / Hyperemia of mucosa</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	3,3	36,7	60,0	0,0	0,0	63,3	36,7	0,108
Визит 2 / Visit 2	30,0	40,0	26,7	3,3 <0,001	3,3	6,7	83,3	6,7 0,005	<0,001
Визит 3 / Visit 3	83,3	13,3	3,3	0,0 <0,001	26,7	6,7	66,7	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Отек слизистой оболочки / Mucosal edema</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	0,0	6,7	80,0	0,0	0,0	20,0	76,7	0,054
Визит 2 / Visit 2	6,7	63,3	26,7	3,3 <0,001	0,0	6,7	30,0	63,3 0,061	<0,001
Визит 3 / Visit 3	83,3	16,7	0,0	0,0 <0,001	10,0	33,3	50,0	6,7 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Сужение носовых ходов / Narrow nasal passages</b>									
Визит 1 / Visit 1	0,0	10,0	86,7	3,3	0,0	10,0	90,0	0,0	0,730
Визит 2 / Visit 2	43,3	53,3	3,3	0,0 <0,001	6,7	26,7	66,7	0,0 0,045	<0,001
Визит 3 / Visit 3	90,0	10,0	0,0	0,0 <0,001	23,3	70,0	6,7	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Гипертермия / Hyperthermia</b>									
Визит 1 / Visit 1	23,3	50,0	13,3	13,3	16,7	63,3	16,7	3,3	0,889
Визит 2 / Visit 2	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	86,7	13,3	0,0	0,0 <0,001	0,042
Визит 3 / Visit 3	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	100,0	0,0	0,0	0,0	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-
<b>Интоксикация / Intoxication</b>									
Визит 1 / Visit 1	3,3	50,0	36,7	10,0	13,3	56,7	23,3	6,7	0,119
Визит 2 / Visit 2	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	90,0	10,0	0,0	0,0 <0,001	0,081
Визит 3 / Visit 3	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	100,0	0,0	0,0	0,0 <0,001	<0,001
p-динамика / p-dynamics	<0,001				<0,001				-



**Рис. 2.** Микрофотография браш-биоптата слизистой оболочки носа у пациента с ОРС основной группы на фоне лечения: умеренно высокие клетки в значительной части формировали эпителиальные ряды с плотными межклеточными контактами и хорошо сохранными цилиями, выраженной зернистостью цитоплазмы

**Fig. 2.** Microphotograph of nasal mucosa brush biopsy of a patient with ARS (study group) during treatment: moderately tall cells largely shaped epithelial rows with tight intercellular contacts, well-preserved cilia, and significantly granular cytoplasm



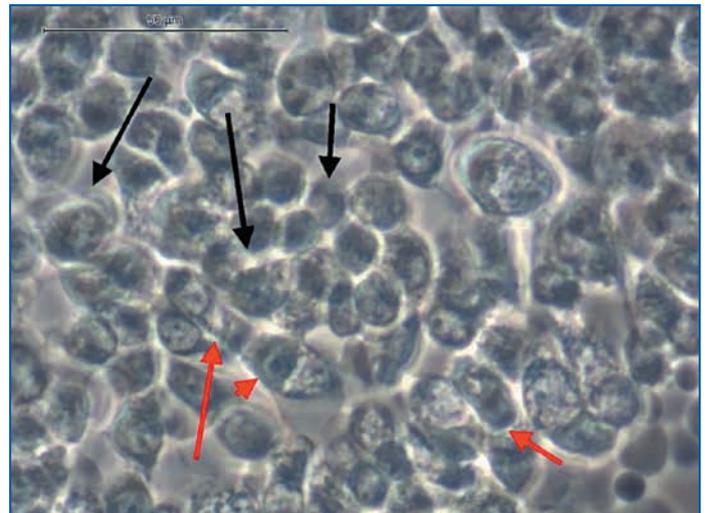
**Рис. 4.** Микрофотография браш-биоптата слизистой оболочки носа у пациента с ОРС основной группы на фоне лечения. Отмечено увеличение высоты клеток от низких кубических и призматических до умеренно высоких призматических с увеличением длины цилий (красные стрелки)

**Fig. 4.** Microphotograph of nasal mucosa brush biopsy of a patient with ARS (study group) during treatment. An increase in cell height from low cuboidal and prismatic to moderately high prismatic with an increase in the length of the cilia (red arrows) is reported



**Рис. 3.** Микрофотография браш-биоптата слизистой оболочки носа у пациента с ОРС основной группы на фоне лечения. Отмечено возрастание доли умеренно высоких клеток с хорошо сохранным цилиарным аппаратом, близкой к норме длины. При этом сохранялась выраженная оптически плотная зернистость цитоплазмы (красная стрелка). Часть клеток со слущенными цилиями (черная стрелка)

**Fig. 3.** Microphotograph of nasal mucosa brush biopsy of a patient with ARS (study group) during treatment. An increase in the proportion of moderately tall cells with well-preserved ciliary apparatus and close-to-normal length is reported. Meanwhile, significantly dense granular cytoplasm of the cells (some of cells with desquamated cilia) persisted (black arrow)



**Рис. 5.** Микрофотография браш-биоптата слизистой оболочки носа у пациента группы сравнения на фоне лечения. Преобладали крупные пласты метаплазированных округленных и полигональных клеток с выраженной зернистостью цитоплазмы, преждевременным разрушением межклеточных связей, без цилиарного аппарата (красные стрелки). Могли присутствовать низкие призматические клетки с тотальной десквамацией цилий (черные стрелки)

**Fig. 5.** Microphotograph of nasal mucosa brush biopsy of a patient with ARS (study group) during treatment. Large layers of metaplastic rounded and polygonal cells with significantly granular cytoplasm, premature destruction of intercellular contacts, and without ciliary apparatus predominated (red arrows). Low prismatic cells with total desquamation of the cilia could be present (black arrows)

43,4%, округлые — 35%) по сравнению с исходными показателями (высокие клетки — 10%, кубические — 23,3%, округлые — 66,7%) (рис. 4).

В свою очередь, в группе сравнения существенных изменений показателей высоты клеток при сравнении значений до (высокие клетки — 5%, кубические — 30%, округлые —

**Таблица 5.** Анализ функциональной активности цилиарного аппарата мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа у пациентов**Table 5.** Analysis of the functional activity of nasal mucociliary apparatus

Визит Visit	Взрослые / Adults		Дети / Children	
	основная группа study group	группа сравнения comparison group	основная группа study group	группа сравнения comparison group
<b>Доля клеток с подвижными цилиями, % / Proportion of cells with motile cilia, %</b>				
Визит 1 / Visit 1	1 (0-15)	1 (0-15) <sup>0,688</sup>	1 (0-27,5)	10 (0-21,25) <sup>0,537</sup>
Визит 2 / Visit 2	32,5 (5-45)	0 (0-1) <0,001	25 (1-45)	0,5 (0-10) <0,001
р-динамика / p-dynamics	<0,001	0,002	<0,001	0,153
<b>Частота биения цилий, Гц / Beat frequency of cilia, Hz</b>				
Визит 1 / Visit 1	2,17 (0-7,13)	0 (0-6,94) <sup>0,675</sup>	4,36 (0-6,88)	5,19 (0-7,42) <sup>0,367</sup>
Визит 2 / Visit 2	7,47 (6,35-8,25)	0 (0-0) <0,001	7,24 (4,63-8,02)	0 (0-6,54) <0,001
р-динамика / p-dynamics	<0,001	0,015	0,136	0,127
<b>Выживаемость, мин / Survival, min</b>				
Визит 1 / Visit 1	4 (0-17)	2,5 (0-15) <sup>0,652</sup>	8 (0-15)	10 (0-15) <sup>0,502</sup>
Визит 2 / Visit 2	15 (10,5-23)	0 (0-5) <0,001	18 (7,25-22)	0 (0-14,25) <0,001
р-динамика / p-dynamics	<0,001	0,035	<0,001	0,766
<b>Длина цилий, мкм / Length of cilia, μm</b>				
Визит 1 / Visit 1	4,16 (0-4,58)	0 (0-4,72) <sup>0,706</sup>	4,16 (0-4,85)	4,465 (0-5,20) <sup>0,360</sup>
Визит 2 / Visit 2	5,11 (4,7-5,57)	4,53 (0-5,14) <0,001	5,03 (4,49-5,66)	4,31 (0-5,48) <sup>0,005</sup>
р-динамика / p-dynamics	<0,001	0,041	<0,001	0,203

**Примечание.** Верхний индекс отражает значения *p* для сравнения между группами в соответствующие периоды (*U*-критерий Манна — Уитни); *p*-динамика — для сравнения между показателями до и после лечения (критерий знаков).

**Note.** The superscript represents *p* values to compare between drugs 1 and 2 in the respective periods (Mann–Whitney *U* test); *p*-dynamics — to compare parameters before and after treatment (sign test).

65%) и после (высокие клетки — 3,3%, кубические — 25%, округлые — 71,7%) не отмечалось ( $p=0,540$ ). У пациентов детского возраста применение Препарата 1 (Риностейн®) также приводило к достоверному увеличению высоты клеток (высокие клетки — 5,6%, кубические — 66,7%, округлые — 27,8%) по сравнению с соответствующими показателями при первичном обращении (высокие клетки — 8,3%, кубические — 43,3%, округлые — 48,3%;  $p=0,046$ ). В группе сравнения, напротив, высота клеток после завершения курса лечения (высокие клетки — 8,5%, кубические — 25,4%, округлые — 66,1%) была достоверно ниже исходных значений (высокие клетки — 15,3%, кубические — 35,6%, округлые — 49,2%;  $p=0,038$ ) (рис. 5). Как следствие, к визиту 2 высота клеток как у взрослых, так и у детей основных групп достоверно превышала таковую в соответствующих группах сравнения ( $p<0,001$ ). Значимых изменений и межгрупповых различий в относительном количестве клеток с цилиями, дистрофии эпителия и расположении клеток как у детей, так и у взрослых выявлено не было. При этом оба исследуемых препарата в равной степени снижали количество нейтрофилов в образцах браш-биоптатов слизистой оболочки носа.

Нежелательные явления у пациентов как детского, так и взрослого возраста при применении исследуемых препаратов не зафиксированы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что оба исследуемых препарата в сочетании с системной антибиотикотерапией приводили к статистически значимому снижению выраженности жалоб и симптомов синоназальной патологии у пациентов с ОРС как взрослого, так и детского возраста. Данные наблюдения согласуются с ранее продемонстрированной ролью системной антибиотикотерапии, а также деконгестантов и мукоактивной терапии при ОРС. В частности, в соответствии с ведущей ролью бактериальной инфекции в патогенезе ОРС системное применение антибиотиков сопровождается снижением выраженности симптомов как у детей [12], так и у взрослых [13, 14]. Также показано, что применение спрея, содержащего туаминогептана сульфат и ацетилцистеин, сопровождается снижением выраженности симптомов у детей с острым неосложненным ринитом [15]. Положительное влияние ацетилцистеина при этом может быть обусловлено его антиоксидантным действием, снижением продукции провоспалительных цитокинов, а также уменьшением выраженности гипертрофических изменений подслизистых желез [16]. Помимо этого, являясь мукоактивным соединением, ацетилцистеин способен снижать вязкость назального секрета [17]. В свою очередь, эффектив-

ность туаминогептана, являющегося деконгестантом, при ОРС обусловлена его сосудосуживающим эффектом, сопровождающимся уменьшением отека слизистой оболочки носа и гиперпродукции слизи [18].

В то же время применение препарата с гиалуронатом натрия (Риностейн®) характеризовалось более выраженным клиническим эффектом. Данные наблюдения согласуются с результатами A. Ciofalo et al. [19], продемонстрировавшими достоверное снижение нарушений обоняния, заложенности носа, а также отделяемого из носа у пациентов с ОРС после 2 нед. орошения слизистой оболочки носа раствором, содержащим гиалуронат натрия, однако через 1 мес. различия по сравнению с контрольной группой сохранялись лишь в случае отделяемого из носа. Аналогично применение гиалуроновой кислоты достоверно снижало выраженность жалоб и симптомов синоназальной патологии у беременных женщин с риносинуситом, повышая при этом качество жизни обследуемых [20].

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что более выраженный клинический эффект гиалуронатсодержащего препарата Риностейн® обусловлен его влиянием на функциональную активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа. Это предположение подтверждается данными, свидетельствующими о сокращении времени сахаринового теста на фоне орошения полости носа раствором, содержащим гиалуроновую кислоту [21]. Аналогичные результаты были получены при обследовании пациентов с аллергическим ринитом [22]. Также показано, что орошение слизистой оболочки носа гиалуронатсодержащим раствором у пациентов после проведения функциональной эндоскопической риносинусохирургической операции способствует повышению подвижности цилий [23]. Положительное влияние гиалуроната натрия может быть обусловлено стимуляцией формирования цилий назальными эпителиальными клетками вследствие активации регулятора цилиогенеза, FOXJ1 (Forkhead box protein J1) [24]. Несмотря на противовоспалительный эффект гиалуроновой кислоты [25], отсутствие значимых различий в выраженности нейтрофильной инфильтрации браш-биоптатов слизистой оболочки носа на фоне лечения различными препаратами свидетельствует о том, что различия в клиническом эффекте не опосредованы влиянием гиалуроната натрия на выраженность воспалительной инфильтрации. Таким образом, результаты проведенного исследования согласуются с ранее высказанным предположением о более высокой эффективности туаминогептана и ацетилцистеина в сочетании с гиалуронатом натрия в лечении воспалительных заболеваний полости носа за счет активации мукоцилиарного транспорта [10]. В то же время следует отметить, что в наше исследование была включена ограниченная выборка взрослых и детей. Для более тщательного изучения вопроса и повышения уровня достоверности полученных результатов требуется проведение многоцентрового исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что оба препарата достоверно снижают выраженность системных нарушений и локальных синоназальных симптомов ОРС, однако в отношении последних большую клиническую эффек-

тивность показал препарат, содержащий туаминогептан, ацетилцистеин и гиалуронат натрия. Оба препарата продемонстрировали выраженную противовоспалительную активность по результатам видеоцитоморфометрии как у взрослых, так и у пациентов детского возраста, однако применение гиалуронатсодержащего препарата оказывало более значимое положительное воздействие на морфологию и выживаемость клеток эпителия слизистой оболочки полости носа, а также на активность цилиарного аппарата мерцательного эпителия, что может объясняться действием гиалуроната натрия. Оба препарата показали высокую степень безопасности в обеих возрастных группах (100% отсутствие нежелательных явлений).

Таким образом, комбинированный назальный спрей, содержащий туаминогептан, ацетилцистеин и гиалуронат натрия, может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного топического средства комплексной терапии ОРС у детей и взрослых.

## Литература / References

1. Коркмазов М.Ю., Корнова Н.В., Чиньков Н.А. Характер цефалгий при острых и хронических синуситах, их влияние на качество жизни. Российская оториноларингология. 2009;2(39):96–101. [Korkmazov M.Yu., Kornova N.V., Chinkov N.A. The nature of cephalgia in acute and chronic sinusitis, their impact on the quality of life. Russian otorhinolaryngology. 2009;2(39):96–101 (in Russ.).]
2. Saltagi M.Z., Comer B.T., Hughes S. et al. Management of Recurrent Acute Rhinosinusitis: A Systematic Review. Am J Rhinol Allergy. 2021;35(6):902–909. DOI: 10.1177/1945892421994999.
3. Шадыев Т.Х., Изотова Г.Н., Сединкин А.А. Острый синусит. РМЖ. 2013;11:567. [Shadyev T.H., Izotova G.N., Sedinkin A.A. Acute sinusitis. RMJ. 2013;11:567 (in Russ.).]
4. Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Тузиков Н.А. и др. Оценка качества специализированной оториноларингологической помощи. Российская оториноларингология. 2019;1(98):103–115. DOI: 10.18692/1810-4800-2019-1-103-115. [Yanov Yu.K., Krivopalov A.A., Tuzikov N.A. et al. Assessment of the quality of specialized otorhinolaryngological care. Russian otorhinolaryngology. 2019;1(98):103–115 (in Russ.).] DOI: 10.18692/1810-4800-2019-1-103-115.
5. Alekseenko S., Karpischenko S., Barashkova S. Comparative Analysis of Mucociliary Clearance and Mucosal Morphology Using High-Speed Videomicroscopy in Children With Acute and Chronic Rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2021;35(5):656–663. DOI: 10.1177/1945892420988804.
6. Ленгина М.А., Коркмазов М.Ю., Сеницкий А.И. Биохимические показатели оксидативного стресса слизистой оболочки полости носа при риносептопластике и возможности их коррекции. Российская оториноларингология. 2012;6(61):96–100. [Lengina M.A., Korkmazov M.Yu., Sinitzky A.I. Biochemical indicators of oxidative stress of the nasal mucosa during rhinoseptoplasty and the possibility of their correction. Russian otorhinolaryngology. 2012;6(61):96–100 (in Russ.).]
7. Карпищенко С.А., Алексеенко С.И., Колесникова О.М. Мукоактивная терапия. Перспективы применения в оториноларингологии. Consilium Medicum. 2017;19(3):44–49. [Karpishchenko S.A., Alekseenko S.I., Kolesnikova O.M. Mucoactive therapy. Prospects for the application in otorhinolaryngology. Consilium Medicum. 2017;19(3):44–49 (in Russ.).]
8. Зырянова К.С., Коркмазов М.Ю., Дубинец И. Роль элиминационно-ирригационной терапии в лечении и профилактике заболеваний ЛОР-органов у детей. Детская оториноларингология. 2013;3:27–29. [Zyryanova K.S., Korkmazov M.Yu., Dubinets I. The role of elimination-irrigation therapy in the treatment and prevention of ENT diseases in children. Detskaya otorinolaringologiya. 2013;3:27–29 (in Russ.).]

9. Abi Zeid Daou C., Korban Z. Hyaluronic Acid in Rhinology: Its Uses, Advantages and Drawbacks-A Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;75(Suppl 1):696–704. DOI: 10.1007/s12070-022-03255-2.
10. Гуров А.В., Юшкина М.А., Доронина О.М. Особенности топической терапии воспалительной патологии полости носа. *Вестник оториноларингологии.* 2022;87(4):79–83. DOI: 10.17116/otorino20228704179.
- [Gurov A.V., Yushkina M.A., Doronina O.M. Features of topical therapy of inflammatory pathology of nasal cavity. *Vestnik Otorino-Laringologii.* 2022;87(4):79–83 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino20228704179.
11. Гизингер О.А., Щетинин С.А., Коркмазов М.Ю., Никушкина К.А. Озонированное масло в комплексной терапии хронического аденоидита у детей. *Врач.* 2015;7:56–59. [Gizinger O.A., Shchetinin S.A., Korkmazov M.Yu., Nikushkina K.A. Ozonated oil in the complex therapy of chronic adenoiditis in children. *Doctor.* 2015;7:56–59 (in Russ.).]
12. Cronin M.J., Khan S., Saeed S. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2013;98(4):299–303. DOI: 10.1136/archdischild-2012-302983.
13. Lemiengre M.B., van Driel M.L., Merenstein D. et al. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9(9):CD006089. DOI: 10.1002/14651858.CD006089.pub5.
14. Смирнов А.П., Шамкина П.А., Кривоपालов А.А. и др. Персонализированный подход к применению макролидов в лечении осложненных форм острых бактериальных риносинуситов. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(3):60–72. [Smirnov A.P., Shamkina P.A., Krivopalov A.A. et al. Personalized approach to the use of macrolides in the treatment of complicated forms of acute bacterial rhinosinusitis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(3):60–72 (in Russ.).]
15. Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д., Кеся О. Сравнение эффективности различных деконгестантов в лечении острого инфекционного ринита. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(6):129–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-129-133. [Bogomil'skiy M.R., Radtsig E.Yu., Pivneva N.D., Kesya O. Comparing effectiveness of various decongestants in the treatment of acute infectious rhinitis. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2021;66(6):129–133 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-129-133.
16. Savran F., Karabulut B., Yilmaz A.S. et al. Mucolytic and Antioxidant Effects of Intranasal Acetylcysteine Use on Acute Rhinosinusitis in Rats with an Acute Rhinosinusitis Model. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2022;84(6):447–452. DOI: 10.1159/000524869.
17. Scaglione F., Petrini O. Mucoactive Agents in the Therapy of Upper Respiratory Airways Infections: Fair to Describe Them Just as Mucoactive? *Clin Med Insights Ear Nose Throat.* 2019;12:1179550618821930. DOI: 10.1177/1179550618821930.
18. Старостина С.В., Селезнева Л.В. Применение назальных деконгестантов в комплексном лечении пациентов с острым риносинуситом. *Consilium Medicum.* 2019;21(11):38–41. [Starostina S.V., Selezneva L.V. Using of nasal decongestants in the complex treatment of patients with acute rhinosinusitis. *Consilium Medicum.* 2019;21(11):38–41 (in Russ.).]
19. Ciofalo A., de Vincentiis M., Zambetti G. et al. Olfactory dysfunction in acute rhinosinusitis: intranasal sodium hyaluronate as adjuvant treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(2):803–808. DOI: 10.1007/s00405-016-4277-x.
20. Favilli A., Laurenti E., Stagni G.M. et al. Effects of Sodium Hyaluronate on Symptoms and Quality of Life in Women Affected by Pregnancy Rhinitis: A Pilot Study. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;84(2):159–165. DOI: 10.1159/000493137.
21. Tunçcan T., Vural B., Kılıç C., Goksel F. Hyaluronic Acid Effects on Impaired Mucociliary Clearance Due to Radiotherapy. *B-ENT.* 2022;18(2):95–98. DOI: 10.5152/B-ENT.2022.21409.
22. Ocak E., Mulazimoglu S., Kocaoz D. et al. Effect of adjunctive sodium hyaluronate versus surfactant nasal irrigation on mucociliary clearance in allergic rhinitis: a single-blind, randomised, controlled study. *J Laryngol Otol.* 2021;135(6):529–532. DOI: 10.1017/S0022215121000967.
23. Macchi A., Terranova P., Digilio E., Castelnuovo P. Hyaluronan plus saline nasal washes in the treatment of rhino-sinusual symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for rhino-sinusual remodeling. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013;26(1):137–145. DOI: 10.1177/039463201302600113.
24. Huang T.W., Li S.T., Fang K.M., Young T.H. Hyaluronan antagonizes the differentiation effect of TGF- $\beta$ 1 on nasal epithelial cells through down-regulation of TGF- $\beta$  type I receptor. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018;46(sup3):S254–S263. DOI: 10.1080/21691401.2018.1491477.
25. Marinho A., Nunes C., Reis S. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules.* 2021;11(10):1518. DOI: 10.3390/biom11101518.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Рязанцев Сергей Валентинович** — д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID iD 0000-0001-1710-3092.

**Кривоपालов Александр Александрович** — д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-6047-4924.

**Дворянчиков Владимир Владимирович** — д.м.н., профессор, заслуженный врач России, директор ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID iD 0000-0002-0925-7596.

**Алексеев Светлана** — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; заведующая оториноларингологическим отделением СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса»; 193036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8; ORCID iD 0000-0002-3377-8711.

**Кузовков Владислав Евгеньевич** — д.м.н., заместитель директора по инновациям ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; ORCID iD 0000-0002-2581-4006.

**Барашкова Светлана Валерьевна** — младший научный сотрудник лабораторно-диагностического научно-исследовательского отдела уха ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России; 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; врач-патологоанатом патологоанатомического отделения СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса»; 193036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8; ORCID iD 0000-0002-5618-4510.

**Тихомирова Екатерина Константиновна** — к.м.н., врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса»; 193036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8; ORCID iD 0000-0001-6952-6543.

**Контактная информация:** Алексеев Светлана, e-mail: svolga-lor@mail.ru.

**Источник финансирования:** публикация осуществлена при поддержке компании Solopharm в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 20.07.2023.

**Поступила после рецензирования** 14.08.2023.

**Принята в печать** 29.08.2023.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Sergey V. Ryazantsev** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Coordination Work, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 19, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-1710-3092.

**Aleksandr A. Krivopalov** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Research Division of Upper Airway Disorders, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 19, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; associate professor of the Department of Otorhinolaryngology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6047-4924.

**Vladimir V. Dvoryanchikov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Honorary Doctor of the Russian Federation, director, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 19, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0925-7596.

**Svetlana Alekseenko** — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, leading researcher of the Research Division of Upper Airway Disorders, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 19, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; associate professor of the Department of Otorhinolaryngology, I.I. Mechnikov

North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; Head of the Otorhinolaryngological Department, K.A. Raukhfus Children City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies; 8, Ligovskiy av., St. Petersburg, 193036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3377-8711.

**Vladislav E. Kuzovkov** — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Innovations, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 19, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2581-4006.

**Svetlana V. Barashkova** — junior researcher of the Laboratory Diagnostic Research Division of Ear, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 19, Bronnitskaya str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation; pathologist of the Pathology Department, K.A. Raukhfus Children City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies; 8, Ligovskiy av., St. Petersburg, 193036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5618-4510.

**Ekaterina K. Tikhomirova** — C. Sc. (Med.), otorhinolaryngologist of the Otorhinolaryngological Department, K.A. Raukhfus Children City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies; 8, Ligovskiy av., St. Petersburg, 193036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6952-6543.

**Contact information:** Svetlana Alekseenko, e-mail: svolgalor@mail.ru.

**Financial Disclosure:** the publication is supported by Solopharm according to the internal policies and existing legislation of the Russian Federation.

There is no **conflict of interest**.

**Received** 20.07.2023.

**Revised** 14.08.2023.

**Accepted** 29.08.2023.