



Тактика купирования клинических проявлений постковидного тонзиллофарингита

А.Ю. Овчинников, д.м.н., проф., Н.А. Мирошниченко, д.м.н., проф.,
Ю.О. Николаева, к.м.н., И.В. Смирнов, к.м.н.

Адрес для переписки: Андрей Юрьевич Овчинников, lorent1@mail.ru

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О., Смирнов И.В. Тактика купирования клинических проявлений постковидного тонзиллофарингита. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (3): 32–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-3-32-37

Острый тонзиллофарингит сопровождается воспалением слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки, а также болевым синдромом. Одной из причин развития таких симптомов заболевания является деструкция эпителия слизистой оболочки. В целях эффективного устранения болевого синдрома – важного показателя качества оказываемой медицинской помощи и совершенствования подходов к терапии пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированным тонзиллофарингитом нами было проведено наблюдательное исследование применения топических противомикробных препаратов в виде раствора для полоскания горла. В ходе исследования определяли изменение степени и интенсивности процессов деструкции и цитолиза эпителия с помощью анализа долей клеток с различными классами деструкции цитоплазмы и ядра эпителиальных клеток, а также цитоморфометрических показателей деструкции эпителия. Полоскание горла препаратом Диоксидин® (0,025%-ный раствор) обеспечивает быстрое купирование болевого синдрома и снижение выраженности симптомов бактериального воспаления у взрослых пациентов с острым тонзиллофарингитом, ограничивает степень деструкции эпителия в разгар воспаления и способствует более полному и быстрому восстановлению (регенерации) поврежденной слизистой оболочки к моменту выздоровления.

Ключевые слова: острый тонзиллофарингит, ОРВИ, COVID-19, топические антимикробные препараты, антисептики, Диоксидин, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний, полоскание горла

Введение

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) – инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки (небные миндалины, лимфоидные фолликулы задней стенки глотки). Термин ОТФ является объединяющим для воспаления небных миндалин (тонзиллит) и воспаления слизистой оболочки задней и боковой стенок

глотки (фарингит). Дело в том, что в подавляющем большинстве случаев, особенно при вирусной этиологии процесса, имеет место воспаление обеих локализаций [1].

Причинами возникновения боли в горле могут быть как инфекционные, так и неинфекционные процессы [2]. Боль – сложное субъективное ощущение, которое формируется исходя из индивидуальных



эмоциональных и личностных особенностей пациента [3]. Эффективное устранение болевого синдрома остается важным показателем качества оказываемой медицинской помощи. Шкалы боли предназначены для клинической оценки, насколько интенсивно пациенты чувствуют боль, и для мониторинга результативности лечения в разные периоды времени [4].

Воспаление слизистой оболочки ротоглотки сопровождается деструкцией эпителиальных клеток, которая возникает в ответ на воспалительные процессы. Обычно такие трансформации обратимы, но по мере прогрессирования патологического процесса возможны переход клеток в необратимое состояние и развитие дисплазии. Реактивные поражения характеризуются прежде всего инфильтративными изменениями вокруг клеток. Появляется большое количество лейкоцитов, в том числе нейтрофилов с грубой (токсигенной) зернистостью, увеличивается содержание слизи, могут наблюдаться единичные вкрапления эритроцитов. Степень деструкции эпителия и гранулоцитов воспалительных паттернов обладает диагностической значимостью для оценки тяжести заболевания, клинических проявлений реакции дыхательных путей и скорости репарации [5].

Более пристальное внимание к поствирусным состояниям, сопровождающимся болью в горле, деструкцией эпителия, обусловлено пандемией COVID-19 [6]. Согласно результатам ряда исследований, боль в горле является в значительной степени распространенным симптомом собственно SARS-CoV-2-инфекции, а также может выступать в качестве одного из симптомов респираторного постковидного синдрома (post-acute COVID, long COVID) [7].

Несмотря на многочисленные рекомендации, ограничивающие необоснованное применение системных антибактериальных препаратов, по нашим данным, в недавнем анамнезе пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу острого тонзиллофарингита после перенесенного COVID-19, нередко имеет место применение указанных препаратов различной продолжительности. Это подтверждают и другие эксперты [8].

С учетом необходимости ограничения распространения резистентности к антимикробным препаратам, в отсутствие явных показаний к их системному применению предпочтение следует отдавать топическим этиотропным препаратам, в том числе на основе гидроксиметилхиноксалиндиоксида (Диоксидин®) и бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония [9, 10].

В целях совершенствования подходов к терапии пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированным тонзиллофарингитом нами было проведено наблюдательное исследование, посвященное возможности применения топических противомикробных препаратов в виде раствора для полоскания горла.

Цель – оценить влияние полоскания горла раствором противомикробных препаратов на выраженность симптомов ОТФ у взрослых пациентов после эпизода острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), включая COVID-19 легкой степени.

Материал и методы

В наблюдательном сравнительном исследовании, которое проводилось в период с декабря 2022 г. по март 2023 г., участвовали пациенты обоего пола в возрасте 18–65 лет, обратившиеся за амбулаторной медицинской помощью по поводу боли в горле, сохранявшейся после перенесенного эпизода ОРВИ, включая подтвержденные случаи COVID-19 легкой степени.

Диагноз ОТФ устанавливали на основании жалоб на неприятные/болезненные ощущения в горле и данных фарингоскопии (отек и гиперемия слизистой оболочки, налет или детрит на поверхности миндалин).

В наблюдение включались пациенты, которым в составе комплексного лечения ОТФ назначали топическую этиотропную терапию 0,025%-ным раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксида (Диоксидин® 0,25 мг/мл раствор для местного применения) или 0,01%-ным раствором антисептика на основе МНН бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония в виде полоскания горла. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в наблюдательное исследование: признаки заболеваний, требовавших госпитализации и (или) назначения системной антибактериальной терапии, признаки БГСА-этиологии ОТФ, выраженность проявлений, которые могли помешать пациенту участвовать в данном исследовании, а также затруднить правильную верификацию и интерпретацию данных.

Из двух выборок пациентов были сформированы две группы. Пациенты первой группы выполняли полоскание 0,025%-ным раствором Диоксидина (по 15 мл три раза в сутки). Пациенты второй группы для полоскания применяли 0,01%-ный раствор бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония в аналогичном объеме и режиме. Курс полосканий составил 14 дней в обеих группах. При необходимости применения антибактериальных препаратов системного действия пациенты прекращали участие в исследовании, что не ограничивало получение ими медицинской помощи в полном объеме.

Наблюдение за участниками осуществлялось на протяжении 14 дней. За этот период было проведено четыре очных визита к врачу-исследователю: первый визит после рекрутингового визита в день 0 (1); второй визит – на 4-й ± 1 день от начала лечения; третий визит – на 7-й ± 1 день после начала лечения; четвертый визит – через 14 ± 1 день после начала лечения.



На всех очных визитах проводились опрос, клинический осмотр, включавший оториноларингологические методы обследования и осмотра, в частности фарингоскопию для оценки типичных местных симптомов (признаков) воспаления. Дополнительно на визитах в дни 0 (1), 4-й \pm 1 и 14-й \pm 1 осуществлялся забор мазков-отпечатков со слизистой оболочки задней стенки глотки для последующего проведения цитоморфометрии методом Л.А. Матвеевой [11] (таблица).

Описание цитоморфометрических показателей классов деструкции методом Л.А. Матвеевой

Класс деструкции	Цитоплазма клетки	Ядро клетки
0	Нормальная структура	Нормальная структура
1	Частичное повреждение	Нормальная структура
2	Значительное повреждение	Частичное повреждение
3	Полное повреждение	Значительное повреждение
4	Полная деструкция с распадом	Полная деструкция с распадом

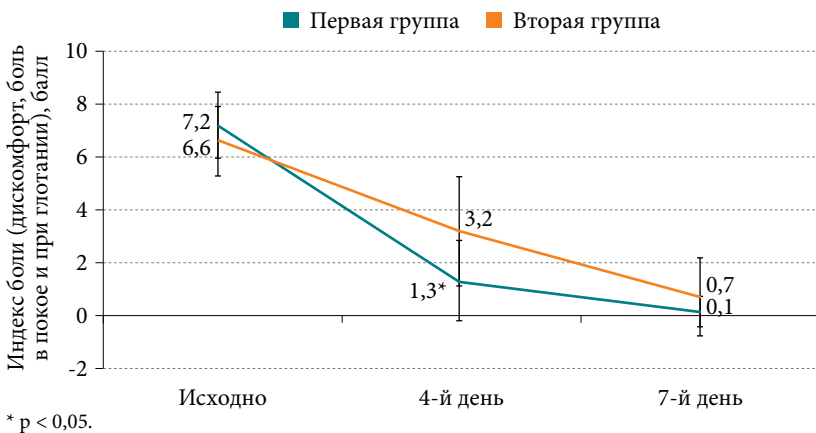


Рис. 1. Динамика боли в зависимости от терапии между визитами

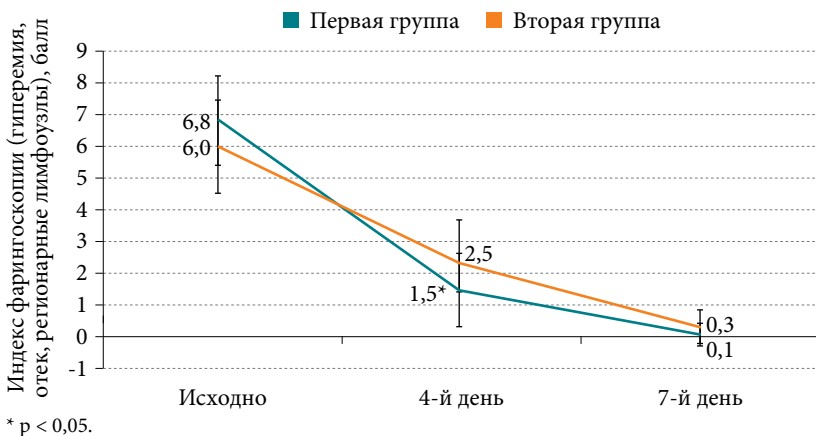


Рис. 2. Изменения местных признаков воспаления, по данным фарингоскопии, в зависимости от терапии между визитами

Для оценки влияния проводимой терапии на состояние участников и выраженность признаков заболевания регистрировались изменения выраженности симптомов и фарингоскопических признаков воспаления по типичной четырехбалльной шкале. Фиксировались средние значения выраженности отдельных симптомов и признаков (боль в горле, отек и гиперемия слизистой оболочки глотки), а также значения ряда суммарных индексов. В дополнение клинической оценке определяли изменения степени и интенсивности процессов деструкции и цитолиза эпителия (оценивали доли клеток эпителия, имеющих различные степени деструкции цитоплазмы и ядра эпителиальных клеток – цитоморфометрические показатели деструкции). Сравнивали доли пациентов с полным терапевтическим эффектом на третьем и четвертом визитах (исчезновение всех исходных и отсутствие новых признаков, оцениваемых клинически и по данным фарингоскопии). Сравнивали средние изменения суммарных индексов (боль, фарингоскопия, интоксикация, другие жалобы), указанных выше симптомов и признаков воспаления, изменения показателей деструкции эпителия на втором, третьем и четвертом визитах с исходным уровнем.

Для сравнения количественных показателей применяли t-критерий либо критерий Манна – Уитни (в зависимости от характера распределения значений количественных показателей, проверяемых с помощью критерия Шапиро – Уилка). При сравнении групп по качественным показателям использовали критерий χ^2 (если ожидаемые сравниваемые частоты были больше 5) или точный критерий Фишера. Влияние факторов на результат лечения оценивали с помощью модели GLM (метод общих линейных моделей). При проверке гипотез использовали порог значимости 0,05.

Результаты

Нами было обследовано 97 пациентов. Для участия в исследовании из них было отобрано 60 пациентов. 30 пациентов (55% женщин и 45% мужчин) среднего возраста $34,9 \pm 9,47$ года составили первую группу, 30 пациентов (42% женщин и 58% мужчин) среднего возраста $35,6 \pm 8,9$ года – вторую. Выраженность проявлений заболевания, а также данные микроскопии и цитоморфологии мазков на первом визите в сравниваемых группах не имели значимых различий.

По данным частотного анализа, в обеих группах регистрировался полный терапевтический эффект на протяжении наблюдения с преобладанием доли случаев достижения результата к третьему визиту. В первой группе (Диоксидин®) отмечалось статистически значимое преимущество в уменьшении выраженности боли в горле и местных симптомов воспаления (гиперемия и отек слизистой оболочки) по данным фарингоскопии уже на четвертый день полоскания горла (рис. 1 и 2).

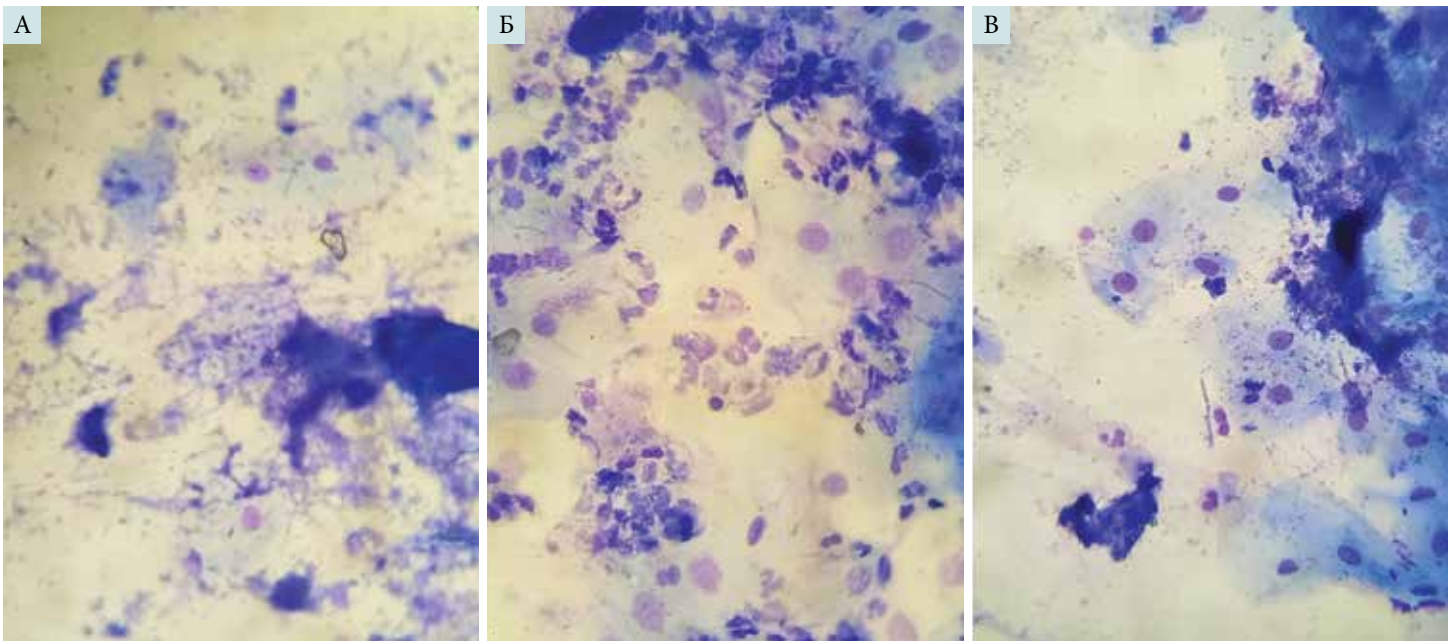
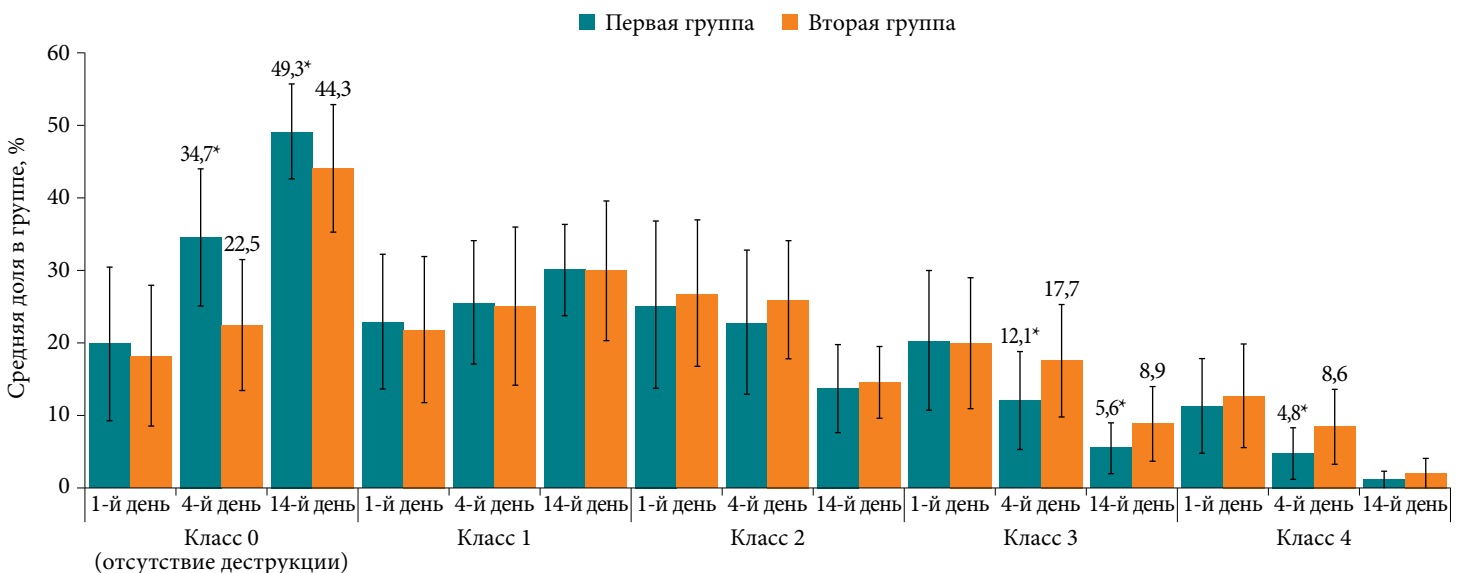


Рис. 3. Регенерация эпителия слизистой оболочки под действием полоскания раствором Диоксидин® (А – до лечения, 0 (1) день; Б – во время лечения, 4-й ± 1 день; В – после лечения, 14-й ± 1 день)

В первой группе (Диоксидин®) снижение индекса интоксикации было более значительным ($p < 0,05$). Все пациенты обеих групп достигли нулевых значений индекса фарингоскопии, но во второй группе у двух пациентов не было зарегистрировано полного выздоровления и нулевых значений индекса боли даже к четвертому визиту. В целом доля пациентов, реализовавших полный терапевтический ответ до третьего визита включительно, в первой группе составила 87% [69–96], во второй – 52% [33–70]. Разница долей составила 35%

[10–56], относительный риск (ОР) – 1,68 [1,2–2,5], отношение шансов (ОШ) – 6,30 [1,8–22,6], точный двухсторонний критерий Фишера $p = 0,003$.

Доли участников, которые к третьему визиту полностью избавились от боли, составила 94 и 83% в первой и второй группах соответственно (ОР 1,13 [0,9–1,4], ОШ 3,02 [0,5–16,9]). Частота исчезновения всех местных признаков воспаления в первой группе составила 97%, во второй – 76% (ОР 1,28 [1,0–1,6], ОШ 9,55 [1,1–83,3], точный двухсторонний критерий Фишера $p = 0,024$).



* $p < 0,05$.

Рис. 4. Динамика состояния клеток эпителия слизистой оболочки на протяжении всего исследования

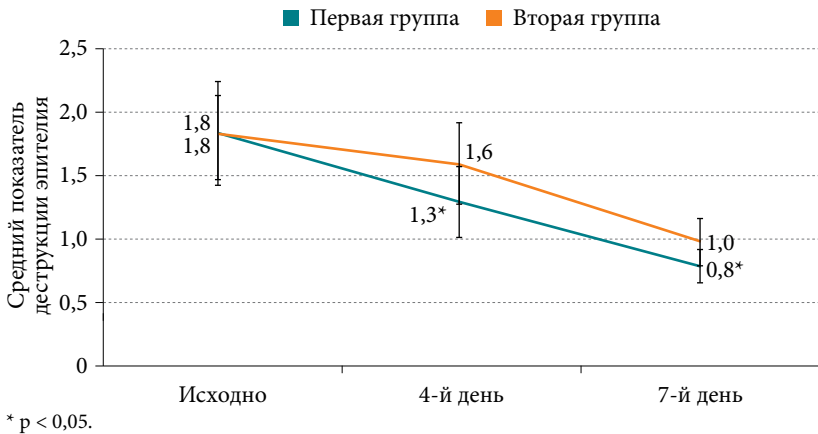


Рис. 5. Динамика степени восстановления эпителиальных клеток слизистой оболочки задней стенки глотки в зависимости от терапии между визитами

Результаты цитоморфометрии (рис. 3) продемонстрировали, что исходно повышенная частота выявления эпителиальных клеток с признаками высоких степеней деструкции (3-й и 4-й классы) закономерно снижается, одновременно увеличивается доля неповрежденных клеток.

В группе пациентов, применявших для полоскания горла Диоксидин®, в разгар воспаления отмечалось статистически значимое уменьшение доли поврежденных эпителиальных клеток слизистой оболочки. Под влиянием Диоксида к моменту выздоровления регистрировались статистически значимо большая доля клеток эпителия с отсутствием

признаков деструкции и статистически значимое снижение индекса деструкции (рис. 4).

Значения среднего показателя деструкции (СПД) также снижались на фоне проводимой терапии (рис. 5). При этом доля пациентов, достигших 50%-ного снижения СПД к четвертому визиту, в первой группе составила 68%, во второй – 41% ($\chi^2 = 4,21$, $df = 1$, $p = 0,043$). Показатель цитолиза клеток продемонстрировал аналогичную динамику в обеих группах с преимуществом в первой на втором визите.

Заключение

Топическое применение противомикробных, антисептических препаратов для полоскания горла позволяет добиваться хороших результатов в лечении ОТФ. Диоксидин® в виде раствора для полоскания оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра микроорганизмов, ограничивает глубину и площадь поражения тканей за счет подавления синтеза бактериальных экзотоксинов и ускоряет репарацию и восстановление функции пораженных тканей.

Полоскание горла 0,025%-ным раствором Диоксида обеспечивает быстрое купирование болевого синдрома и снижение выраженности симптомов бактериального воспаления у взрослых пациентов с ОТФ, ограничивает степень деструкции эпителия в разгар воспаления и способствует более полному и быстрому восстановлению (регенерации) поврежденной слизистой оболочки к моменту выздоровления. ☺

Литература

1. Карнеева О.В., Дайхес Н.А., Поляков Д.П. Протоколы диагностики и лечения острых тонзиллофарингитов. РМЖ. 2015; 6: 307–311.
2. Дайхес Н.А., Баранов А.А., Лобзин Ю.В. и др. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации. М., 2021.
3. Бахтадзе М.А., Беляков Л.В., Болотов Д.А. и др. 11-балльная числовая рейтинговая шкала боли: чувствительность, специфичность, диагностическая и прогностическая точность. Российский журнал боли. 2015; 1: 120.
4. Burns J.W., Cook K.F., Darnall B.D., et al. Development and validation of a daily pain catastrophizing scale. J. Pain. 2017; 18 (9): 1139–1149.
5. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2012; 55 (10): e86–e102.
6. Кокорина В.Э., Быков И.А. Оценка клинической эффективности влияния оригинального растительного лекарственного препарата на симптомы SARS-CoV-2-ассоциированного тонзиллофарингита и формирование постковидного синдрома. Вестник оториноларингологии. 2022; 88 (1): 35–43.
7. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., et al. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18 (5): 2621.
8. Founou R.C., Blocker A.J., Noubom M., et al. The COVID-19 pandemic: a threat to antimicrobial resistance containment. Future Sci. OA. 2021; 7 (8): FSO736.
9. Essack S., Bell J., Burgoyne D.S., et al. Topical (local) antibiotics for respiratory infections with sore throat: an antibiotic stewardship perspective. J. Clin. Pharm. Ther. 2019; 44 (6): 829–837.
10. Мескина Е.Р., Сташко Т.В. Как снизить антибактериальную нагрузку при лечении острого тонзиллита и фарингита? Возможная тактика и практические подходы. Вестник оториноларингологии. 2020; 85 (6): 90–99.
11. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск, 1993.



Tactics for the Relief of Clinical Manifestations of post-COVID-19 Tonsillopharyngitis

A. Yu. Ovchinnikov, PhD, Prof., N.A. Miroshnichenko, PhD, Prof., Yu.O. Nikolaeva, PhD, I.V. Smirnov, PhD

Russian University of Medicine

Contact person: Andrey Yu. Ovchinnikov, lorent1@mail.ru

Acute tonsillopharyngitis is accompanied by inflammation of the mucous membrane and lymphatic structures of the oropharynx, as well as pain syndrome. One of the reasons for the development of such symptoms of the disease is the destruction of the epithelium of the mucous membrane. In order to effectively eliminate pain syndrome, an important indicator of the quality of medical care provided and improve approaches to the treatment of patients with SARS-CoV-2-associated tonsillopharyngitis, we conducted an observational study of the use of topical antimicrobials in the form of a gargle solution. During the study, changes in the degree and intensity of epithelial destruction and cytolysis processes were determined by analyzing the proportion of cells with different classes of destruction of cytoplasm and nucleus of epithelial cells, as well as cytomorphometric indicators of epithelial destruction. Gargling with Dioxidin® (0.025% solution) provides rapid relief of pain and a decrease in the severity of symptoms of bacterial inflammation in adult patients with acute tonsillopharyngitis, limits the degree of destruction of the epithelium in the midst of inflammation and promotes a more complete and rapid recovery (regeneration) of the damaged mucous membrane by the time of recovery.

Keywords: acute tonsillopharyngitis, ARVI, COVID-19, topical antimicrobials, antiseptics, dioxidine, benzyldimethyl-myristoylamino-propylammonium, gargle

ДИОКСИДИН®

**АКТИВЕН В ОТНОШЕНИИ
МИКРООРГАНИЗМОВ, УСТОЙЧИВЫХ
К ДРУГИМ ПРОТИВОМИКРОБНЫМ
СРЕДСТВАМ, ВКЛЮЧАЯ АНТИБИОТИКИ^{1,2}**



**ПОМОГАЕТ ОГРАНИЧИТЬ
ПОВРЕЖДЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ В РАЗГАР ВОСПАЛЕНИЯ
И УСКОРЯЕТ РЕГЕНЕРАЦИЮ²**



ЖАСМИНОВЫЙ ВКУС¹



VALENTA

1. ЛВ РУ № ЛП-№(000404)-(РГ-РУ). 2. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О. Новые эффекты топического антимикробного препарата в лечении острого тонзиллофарингита. Вестник оториноларингологии. 2023;88(4):93-102.

АО «Валента Фарм», Россия, 141108, Московская обл., г. Щёлково, ул. Фабричная, д. 2.
Тел: +7 495 933 60 80, факс: +7 495 933 60 81, info@valentapharm.com

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ