

А.И. КРЮКОВ, д.м.н., профессор, Н.Л. КУНЬСКАЯ, д.м.н., профессор, А.В. ГУРОВ, д.м.н., профессор, Г.Н. ИЗОТОВА, к.б.н., С.Г. РОМАНЕНКО, к.м.н., О.Г. ПАВЛИХИН, к.м.н., Д.Л. МУРАТОВ, к.м.н.

Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы

ВОЗМОЖНОСТИ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В ТЕРАПИИ ЛАРИНГЕАЛЬНОЙ И ТОНЗИЛЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Проблема очаговых поражений, вызванных бактериальными патогенами, актуальна для медицины в целом, однако особое значение она приобретает для медицинских специальностей, где основные нозологические формы составляют гнойно-воспалительные заболевания. Такой специальностью, в частности, является оториноларингология. Несмотря на современный арсенал лекарственных средств и применение новых медицинских технологий, летальность от развившихся генерализованных септических осложнений остается крайне высокой [9–12, 14].

Ключевые слова:

ларингеальная патология

тонзиллярная патология

антисептики, антибактериальные средства

Диоксидин

В свое время пенициллин и другие антибиотики совершили настоящий переворот в медицине. Их создание дало врачам возможность в абсолютном большинстве случаев успешно справляться с любыми инфекционными заболеваниями. Однако повсеместно начавшейся в 40-х гг. XX в. «эре антибиотиков» исполнилось всего 70 лет, и уже сейчас во всем мире широко стоит проблема резистентности к ним микроорганизмов, что дало ВОЗ основание назвать XXI в. «эрой антибиотикорезистентности».

Согласно результатам исследований, проведенных различными микробиологическими и медицинскими центрами, и прогнозам ВОЗ, уже через 10–20 лет практически все существующие микроорганизмы приобретут резистентность к антибиотикам. К этому приведет нерациональное применение антибиотиков не только в медицине, но и в ветеринарии и сельском хозяйстве.

«Антибиотики были одним из ключевых открытий двадцатого века, – заявил директор ВОЗ Гро Харлем Брундтланд. – Если мы лишимся их, мы окажемся в новом времени – лишенном хирургии и многих других процедур, связанных с риском инфицирования. Нам предстоит разработать новую концепцию антибиотикотерапии – научиться учитывать не только чувствительность возбудителя заболевания, но и вероятность развития резистентности в будущих его штаммах» [11–14].

В настоящее время летальность от антибиотикорезистентных инфекций достигает уровня доантибиотиковой эры, и уже очевидно, что основными причинами этого явления является комплекс факторов, включающий в себя

изменение характера патогенной микрофлоры с прогрессивно нарастающей устойчивостью ее к антибиотикам, иммуносупрессия, дисбактериозы, а также необоснованные назначения и прием препаратов, которые привели к заметному снижению их эффективности [1, 3, 9–11].

Устойчивость (резистентность) к антибиотикам может развиваться в результате естественного отбора посредством случайных мутаций и/или благодаря воздействию антибиотика. Микроорганизмы способны переносить генетическую информацию устойчивости к антибиотикам путем горизонтального переноса генов [11].

Для оториноларингологии эта проблема крайне актуальна. Заболевания инфекционной природы занимают ведущее место в патологии ЛОР-органов. Оценке роли микробного фактора в развитии гнойно-септических инфекций всегда уделялось большое внимание, т. к. от вида микроорганизма, вызывающего инфекционный процесс, как известно, зависит специфика течения последнего и особенность морфологических изменений в органах.

Известно, что возбудители гнойных заболеваний уха, глотки, носа и околоносовых пазух чрезвычайно многообразны, многие из них требуют специальных методов и дополнительных условий для выделения чистой культуры, в связи с чем отмечаются некоторые технические трудности, возникающие при бактериологических исследованиях материалов, взятых из ЛОР-органов.

Поскольку ведущими возбудителями этих заболеваний являются бактерии, основными лекарственными средствами терапии таких состояний остаются антибактериальные препараты. От правильного выбора антибиотика уже при первом обращении к врачу во многом зависит результат терапии. Однако далеко не всегда удается добиться желаемого эффекта при назначении антибактериальных препаратов в виде монотерапии. Достаточно часто в структуре микробных ассоциаций встречаются комбинации бактерий и грибов. В условиях сформировавшегося хронического процесса данные микроорганизмы прекрасно приспособляются к длительной персистенции в очаге пора-

жения, а на фоне часто проводимой в обострении таких процессов антибактериальной терапии они приобретают свойства антибиотикорезистентности. И тогда на помощь могут прийти антимикробные препараты, активные в отношении как бактериальной, так и грибковой микрофлоры, обладающие активностью в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, в частности антисептики [1, 3, 9–11, 14].

Антисептическими (от *греч.* против гниения) называют противомикробные средства, которые задерживают развитие микроорганизмов, а дезинфицирующими – вещества, которые убивают микробы. Соответственно этому различают бактериостатическое действие, когда происходит остановка развития микроорганизмов, и бактерицидное действие, когда микроорганизмы полностью погибают.

При использовании антисептиков обеспечивается доставка оптимальной дозы активного ингредиента непосредственно на слизистую оболочку дыхательных путей или в очаг воспаления. При этом преимуществами местной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей и уха являются простота и доступность введения в зону патологических изменений, высокая концентрация лекарственного вещества в очаге воспаления при малой общей дозе препарата, минимальный риск системных побочных эффектов.

Большое число различных антисептиков можно систематизировать по многим признакам. По способам применения различают средства для антисептического воздействия на кожу, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, дыхательных, мочевыводящих путей и т. д.

По химическому строению антисептики распределяются по классам тех соединений, к которым они относятся, что отражает их механизм действия. Это группа галогенов (антиформин, йодоформ, йодинол), окислители (перекись водорода, перманганат калия), кислоты (салициловая, бензойная, борная), щелочи (нашатырный спирт), альдегиды (формалин, лизоформ), спирты (этиловый), соли тяжелых металлов (препараты ртути, серебра, меди, цинка, свинца), фенолы (кислота карболовая, лизол, резорцин), красители (метиленовый синий, бриллиантовый зеленый), мыла (зеленое), дегти, смолы, продукты переработки нефти (АСД, ихтиол, нефть нафталанская, озокерит), растительные антибактериальные препараты (урзалин, настойка календулы, иманин) и др. [4, 7, 9].

Среди большого количества антисептических препаратов, представленных на нашем рынке, особого внимания заслуживает антимикробный химиопрепарат гидрокси-метилхиноксалиндиоксид (Диоксидин); химическая формула – $C_{10}H_{10}N_2O_4$. Диоксидин является производным ди-N-окси хиноксалина, обладает антибактериальной и антипротозойной активностью, характеризуется высокими реакционными свойствами, повышенной способностью к поляризации и окислительно-восстановительным реакциям. Производные ди-N-окси хиноксалина интенсивно разрабатывались и изучались еще с 1960-х гг. как в России, так и в других странах.

Во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (в настоящее время – Центр по химии лекарственных средств (ЦХЛС ВНИХФИ), Москва) коллективом авторов под руководством А.С. Елиной в 1972 г. в результате фундаментальных поисковых исследований были синтезированы производные ди-N-окси хиноксалина, одним из которых является Диоксидин.

Диоксидин обладает избирательной активностью в отношении различных микроорганизмов – бактерий, вирусов, грибов, простейших. Дополнительным основанием рекомендации для использования Диоксидина в клинической практике явилась его высокая активность в отношении анаэробных бактерий.

По данным большого числа исследований, Диоксидин характеризуется широким спектром антибактериальной активности и бактерицидным типом действия. При этом основа его молекулярного действия – повреждение биосинтеза ДНК микробной клетки с глубокими нарушениями структуры нуклеоида – происходит уже при субингибирующих концентрациях Диоксидина. Необходимо отметить, что один из важных аспектов его действия состоит также в нейтрализации токсинов микроорганизмов, в частности гемолизина, способностью к синтезу которых обладают большинство грамотрицательных патогенов (стафилококки, стрептококки, клостридии и др.).

Диоксидин в терапевтических концентрациях активен в отношении абсолютного большинства исследованных штаммов микроорганизмов, включая поливалентнорезистентные к антибактериальным препаратам госпитальные штаммы микроорганизмов

Уникальной особенностью Диоксидина является его повышенная активность в анаэробных условиях. Данный феномен объясняется молекулярной структурой препарата (производное ди-N-окси хиноксалина, содержащее в своем составе нитрогруппу, нейтрализующую активность облигатно-анаэробных бактерий). Анаэробные инфекции крайне часто встречаются в оториноларингологической практике: при поражении клетчаточных пространств шеи, риногенном и одонтогенном гайморите, травматическом повреждении инородными телами, хроническом тонзиллите, хроническом гнойном среднем отите и др.

В анаэробных условиях Диоксидин, как и другие производные ди-N-окси хиноксалина, активирует свободнорадикальные процессы, индуцируя образование т. н. активных форм кислорода. Вероятно, именно данное свойство Диоксидина лежит в основе не только высокой антимикробной активности препарата *in vivo*, но и ряда других его биологических свойств. Такой эффект с потенцированием антимикробной активностью в анаэробных условиях не описан для других классов антимикробных веществ [2, 5, 6, 9].

Благоприятные клинические эффекты, связанные с применением Диоксидина, обусловлены хорошим про-

никновением в различные органы и ткани даже на фоне возникающих локальных патоморфологических изменений. Обработка ожоговых и гнойно-некротических ран способствует более быстрому очищению раневой поверхности, стимулирует репаративную регенерацию и краевую эпителизацию и благоприятно влияет на течение раневого процесса. Препарат экскретируется главным образом почками и при повторных введениях не кумулируется. Активность Диоксидина при введении внутрь и парентерально на различных моделях экспериментальных инфекций позволяет рассматривать его как мощный бактерицидный и фунгицидный химиотерапевтический препарат. Несмотря на длительный (более чем 30 лет) период применения Диоксидина для лечения гнойно-воспалительных процессов в клинической практике, эффективность данного препарата сохранилась, следовательно, резистентность микроорганизмов к нему практически не развивается. Это подтверждают результаты многоцентровых исследований, проведенных в 2011 и 2015 гг. Диоксидин в терапевтических концентрациях активен в отношении абсолютного большинства исследованных штаммов микроорганизмов, включая поливалентно-резистентные к антибактериальным препаратам госпитальные штаммы микроорганизмов [1, 2, 5, 6, 8, 9].

Учитывая все вышеизложенное, на базе Института оториноларингологии им. Л.И. Свержевского было проведено исследование эффективности 1%-ного раствора Диоксидина в комплексном лечении ларингеальной и тонзиллярной патологии.

Вопрос: «Надо или не надо лечить острый ларингит?» – остается дискуссионным для некоторых специалистов. Действительно, неосложненный острый катаральный ларингит часто проходит без терапии. Симптомы острого ларингита бывают достаточно мучительны для больного, т. е., кроме изменения голоса, их часто беспокоят парестезии в проекции гортани, сухой мучительный кашель. Продолжительность острого ларингита колеблется обычно от 5 до 10 дней. Затянувшийся катаральный ларингит может приводить к формированию гипотонусного расстройства, а также к хронизации процесса и развитию предракового заболевания – хронического ларингита.

Известно, что острый ларингит сравнительно редко развивается как самостоятельное заболевание. Обычно ларингит является симптомом ОРВИ (гриппа, аденовирусной инфекции, парагриппа), при которой в воспалительный процесс вовлекается также слизистая оболочка носа и глотки, а иногда и нижних дыхательных путей (бронхи, легкие). Таким образом, лечение пациентов с острым ларингитом всегда требует комплексного подхода. С одной стороны, необходимо воздействовать на этиологический фактор возникновения заболевания, в т. ч. и бактериальную инфекцию, с другой стороны, необходимо создать условия для физиологической фонации, избавить пациента от парестезии и кашля. При этом нельзя недооценивать значение местной противовоспалительной терапии: физиолечения, вливания в гортань. Однако самую большую роль в повышении эффективности лечения пациентов с острыми и хроническими воспалитель-

ными процессами в гортани играет использование ингаляционной терапии.

Основным преимуществом ингаляционной терапии является возможность достижения быстрого и эффективного лечебного действия при использовании относительно небольшой дозы лекарственного препарата и минимальном риске системных побочных эффектов. Во время ингаляции происходит быстрое всасывание лекарственных препаратов слизистой оболочкой и депонирование их в подслизистом слое. Таким образом, создается высокая концентрация лекарственного средства непосредственно в очаге воспаления.

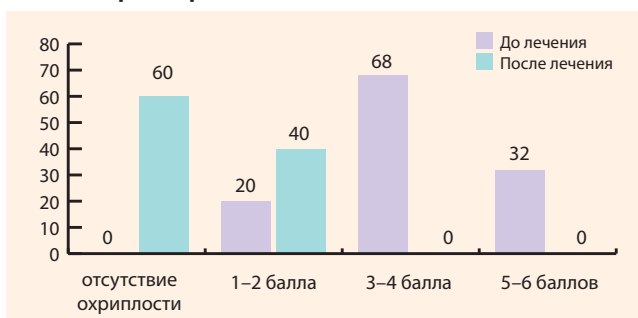
Ингаляции могут применяться в качестве монотерапии при неосложненных формах ларингита, в комплексе с другими методами лечения (системная антибактериальная терапия, физиотерапия) или как симптоматическое лечение, например для увлажнения слизистой оболочки гортани.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности и безопасности препарата Диоксидин 1%-ный в ингаляционной терапии у пациентов с острым ларингитом. В исследовании участвовали 25 пациентов (14 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 23 до 60 лет (средний возраст $44,88 \pm 2,9$ года) с диагнозом *острый ларингит*. Всем указанным пациентам в составе комплексной терапии были назначены ингаляции 1%-ного р-ра Диоксидина через небулайзер 5 мл 1 раз в день №6.

При сборе анамнеза было установлено, что впервые острый ларингит возник у 1 пациента, 13 пациентов перенесли 1–2 эпизода и 11 пациентов перенесли 3 и более эпизодов острого ларингита за последние 10 лет. Все пациенты обратились за помощью на ранних сроках заболевания, большинство (22) – на 1–2-е сутки появления клинической симптоматики.

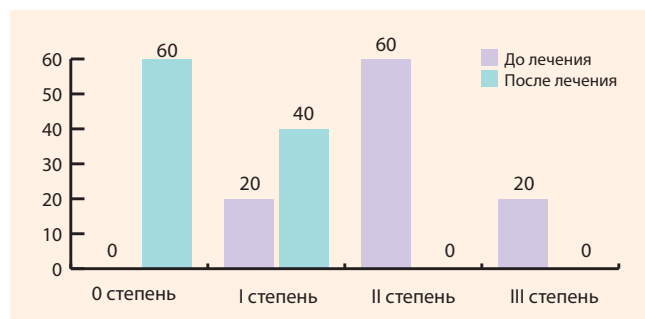
Все пациенты жаловались на охриплость разной степени выраженности. Так, по сенсорно-аналоговой шкале 5 пациентов оценили охриплость в 1–2 балла, 14 – в 3–4 и 6 – в 5–6 баллов (рис. 1). При оценке степени охриплости по Янагихара (0–5) врачом зарегистрирована I степень у 5 пациентов, II – у 15 и III – у 5 больных. На фоне лечения отмечали восстановление звучности голоса. После 6-й процедуры при оценке пациентами 15 человек оценили голос как звучный, 10 человек оценили охри-

Рисунок 1. Динамика степени охриплости (по сенсорно-аналоговой шкале) на фоне ингаляционной терапии 1%-ным раствором Диоксидина



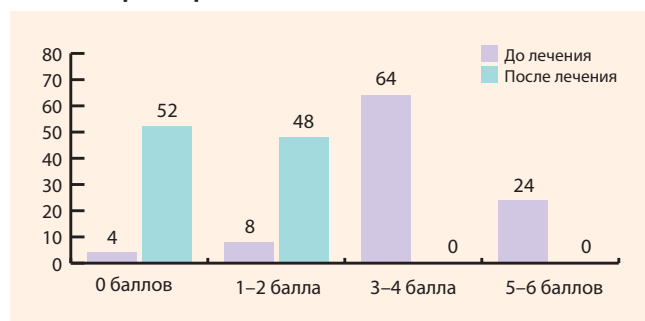
плоть в 1 балл, что полностью соответствовало оценке степени охриплости по Янагихара: отсутствие охриплости (0 степень) – у 15 пациентов, охриплость I степени – у 10 пациентов (рис. 2).

Рисунок 2. Динамика степени охриплости (по Янагихара) на фоне ингаляционной терапии 1%-ным раствором Диоксицина



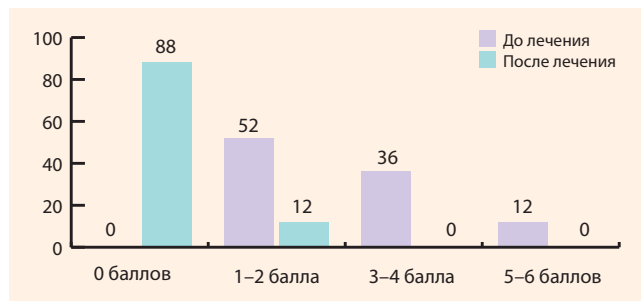
При микроларингоскопии отмечали гиперемию слизистой оболочки гортани, гиперемию слизистой оболочки голосовых складок и инфильтрацию голосовых складок. Гиперемия слизистой оболочки гортани отмечена у всех пациентов: у 13 пациентов – в 1 балл, у 9 – в 2–3 балла и у 3 – в 4–5 баллов. К концу лечения у 22 пациентов слизистая оболочка гортани была розового цвета и у 3 пациентов незначительная гиперемия в 1–2 балла (рис. 3).

Рисунок 3. Динамика гиперемии слизистой оболочки голосовых складок на фоне ингаляционной терапии 1%-ным раствором Диоксицина



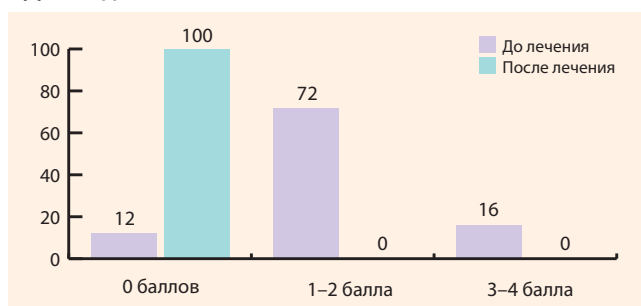
Гиперемия слизистой оболочки голосовых складок была выражена у 24 пациентов: у 16 – в 2–3 балла, у 6 – в 4–5 баллов, у 2 – в 1 балл. У одного пациента гиперемия голосовых складок отсутствовала, т. к. воспалительный процесс преимущественно затрагивал область надгортанника и черпало-надгортанных складок. После лечения у 13 пациентов отмечалось отсутствие гиперемии, голосовые складки имели белый цвет; у 12 пациентов отмечали небольшое остаточное усиление сосудистого рисунка, что придавало голосовым складкам бело-розовый цвет и было оценено в 1 балл (рис. 4). Инфильтрация голосовых складок отсутствовала у 3 пациентов, у 18 пациентов была средней степени выраженности (1–2 балла) и у 4 – выра-

Рисунок 4. Динамика гиперемии слизистой оболочки гортани на фоне ингаляционной терапии 1%-ным раствором Диоксицина



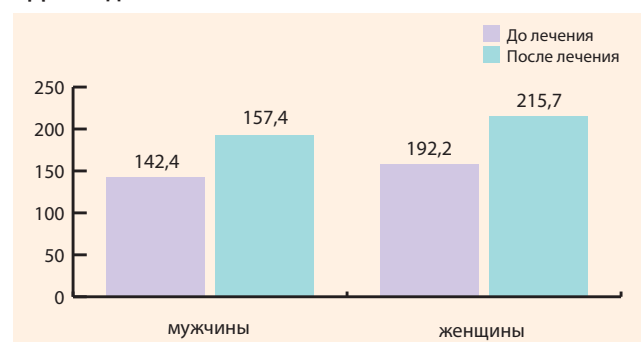
женной (3–4 балла). После лечения инфильтрация голосовых складок отсутствовала у всех пациентов (рис. 5).

Рисунок 5. Динамика инфильтрации голосовых складок на фоне ингаляционной терапии 1%-ным раствором Диоксицина



Акустические показатели голоса обрабатывали на Multi-Dimensional Voice Program всем пациентам до и после лечения. Сравнительную оценку эффективности лечения проводили по динамике частоты основного тона (ЧОТ). В норме ЧОТ для мужчин составляет 160–190 Гц, для женщин – 200–260 Гц. При обследовании мужчин до лечения средние значения ЧОТ составили $142,4 \pm 3,25$ Гц, после лечения – $157,4 \pm 3,4$ Гц; у женщин до лечения средние показатели ЧОТ – $192,2 \pm 3,1$ Гц, после лечения – $215,7 \pm 2,9$ Гц (рис. 6).

Рисунок 6. Динамика частоты основного тона (ЧОТ) на фоне ингаляционной терапии 1%-ным раствором Диоксицина



По результатам терапии 23 пролеченных пациента отметили хорошую переносимость процедуры. У 2 пациентов при первой ингаляции отмечалось небольшое першение в горле, связанное, вероятно, с нарушением техники – глубоким дыханием во время процедуры. Со второй процедуры першения в горле не возникало. Ни у одного пациента не возникало никаких нежелательных явлений, потребовавших бы отмены препарата.

Параллельно с этим исследованием было также проведено изучение эффективности и безопасности препарата Диоксидин 1%-ный у пациентов с хроническим тонзиллитом.

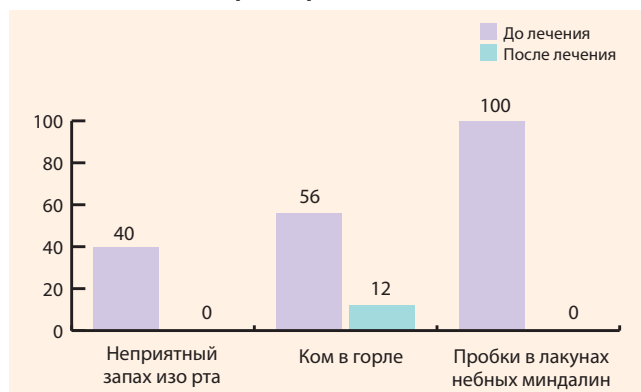
В данном исследовании участвовали 25 пациентов (9 мужчин и 16 женщин) с диагнозом *хронический тонзиллит* в возрасте от 19 до 60 лет (средний возраст $33,04 \pm 3,1$ года). При этом 15 пациентов страдали простой формой хронического тонзиллита и 10 пациентов – хроническим тонзиллитом, токсико-аллергической формой первой степени.

Всем указанным больным проводили промывание лакун небных миндалин 1%-ным раствором Диоксидаина 20 мл 1 раз в день №10.

На фоне проводимой терапии наблюдали яркую положительную динамику. Так, к 3–4-й процедуре исчез неприятный запах изо рта, который беспокоил 10 пациентов до начала лечения. Жалобы на ком в горле предъявляли при обращении 14 пациентов, и к 3–5-й процедуре у 10 больных эти явления прекратились полностью, а у 4 интенсивность данной жалобы значительно уменьшалась. Жалобы на першение, сухость и затруднение глотания имели 18 пациентов, и к 5–7-й процедуре интенсивность этих жалоб значительно уменьшилась (рис. 7).

Признаки хронического тонзиллита: гиперемия краев небных дужек, валикообразное утолщение краев небных дужек, отечность верхних отделов передних и задних небных дужек – на фоне проводимой терапии, разумеется, исчезнуть не могли, но их выраженность становилась меньше начиная с 3–4-й процедуры промывания лакун небных миндалин и до окончания лечения у всех пролеченных пациентов. На фоне проводимых процедур у всех

Рисунок 7. Динамика основных клинических симптомов хронического тонзиллита на фоне промывания лакун миндалин 1%-ным раствором Диоксидаина



больных к 3–4-й процедуре отмечалось значительное уменьшение количества пробок в лакунах небных миндалин, улучшение самочувствия, а к 8-й процедуре пробок в небных миндалинах не осталось ни у одного больного. Явления хронического фарингита наблюдались у 15 пациентов: катаральная форма – в 10 случаях, гранулезная – в 3, субатрофическая – у 2 больных. На фоне проводимой терапии интенсивность воспалительного процесса слизистой оболочки задней стенки глотки у всех пациентов уменьшилась. Субфебрильная температура наблюдалась у 4 пациентов и полностью нормализовалась на фоне проведенной терапии.

При этом все 25 пролеченных больных отметили хорошую переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов, которые потребовали бы его отмены.

Таким образом, ингаляционная терапия и промывание лакун небных миндалин 1%-ным раствором Диоксидаина являются безопасным и высокоэффективным методом лечения острого ларингита и хронического тонзиллита и могут быть широко рекомендованы для ЛОР-врачей как в амбулаторной, так и стационарной практике.



ЛИТЕРАТУРА

- Блатун Л.А., Костюченко Б.М., Шимкевич Л.Л. и др. Раны и раневая инфекция: Мат-лы Междунар. конф. М., 1998. С. 98–108.
- Большаков Л.В. Динамика чувствительности клинических штаммов бактерий к диоксидину с 1984 по 1988 г. *Антибиотики и химиотерапия*, 1990, 35(9): 17–18.
- Дайняк Л.Б., Цырульникова Л.Г., Загорянская М.Е., Кунельская В.Я. Раны и раневая инфекция: Мат-лы Междунар. конф. М., 1998. С. 108–113.
- Дадченко Б.М., Блатун Л.А., Перцев И.М. и др. Современные возможности и перспективы местного медикаментозного лечения ран: Мат-лы Всесоюз. конф. М., 1991. С. 20–22.
- Отчет о результатах оценки активности in vitro антимикробного препарата диоксидина на базах НЦССХ им. А.Н. Бакулева, при участии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, НИИ хирургии им. А.В. Вишневского, ЦИТО им. Н.Н. Приорова, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.
- Падейская Е.Н., Шипилова Л.Д., Буданова Л.И. и др. Фармакокинетика диоксидаина, проникновение препарата в органы и ткани при однократном и повторном введении. *Хим.-фарм. журнал*, 1983, 6: 667–671.
- Падейская Е.Н. Диоксидин 25 лет в клинической практике. Значение и место среди других антибактериальных средств. *В мире лекарств*, 1999, 2(4): 42–46.
- Падейская Е.Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции. *Инфекции и антимикробная терапия. Сложные вопросы антимикробной химиотерапии*, 2001, 3(5).
- Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Дедова М.Г. Возможности инфекционной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. *РМЖ*, 2015, 6: 346–349.
- Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии. Под ред. Пальчуна В.Т., Крюкова А.И., Магомедова М.М. М.: Геотар-М., 2015, 224 с.
- Пальчун В.Т., Кафарская Л.И., Гуров А.В. Проблема госпитальной инфекции в условиях ЛОР-стационара. *Вестник оториноларингологии*, 2005, 6: 4–9.
- Brook I, Yocum P, Frazier EH. Bacteriology and beta-lactamase activity in acute and chronic maxillary sinusitis. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 1996, 122(4): 418–422.
- Cassinat B, Nicolas MN. Comparison of antibiotic combinations against penicillin-resistant pneumococci. *J. Antimicrob. Chemotherapy*, 1994, 34(5): 785–790.
- Finegold M, Flynn M, Rose F et al. Bacteriologic findings associated with chronic bacterial maxillary sinusitis in adults. *Clinic. Infect. Dis.*, 2002, 35: 428–433.