

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

ОРВИ в подавляющем большинстве случаев являются начальным звеном в цепи патологических изменений, развивающихся при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, способствуют тяжелому течению воспалительного процесса, развитию локальных, отдаленных и генерализованных осложнений. Одна из важных причин роста патологии органов дыхания – увеличение распространенности вторичных иммунодефицитных состояний (ВИДС).

Цель исследования – оценка эффективности действия препарата Исмиген® (таблетки подъязычные) на течение и тяжесть обострения хронического тонзиллофарингита в период эпидемиологического сезона ОРЗ.

Дизайн исследования. Данное исследование является сравнительным рандомизированным, проспективным, когортным. Все пациенты, соответствующие критериям включения и включенные в исследование, были рандомизированы на 2 группы по 30 человек в соответствии с планом рандомизации. Длительность периода наблюдения составила 6 мес.

Выводы. Применение препарата Исмиген® позволяет достоверно понизить вероятность развития у пациента рецидива/обострения ХТФ/ОРВИ, развития среднетяжелых и тяжелых форм заболевания, а также потребности в дополнительной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, осложнения, хронический тонзиллофарингит, бактериальные лизаты, Исмиген®.

A.A. KRIVOPALOV, PhD in medicine, S.V. RYAZANTSEV, MD, Prof., V.A. SHATALOV

NEW POSSIBILITIES OF THERAPY AND PREVENTION OF COMPLICATIONS OF INFECTIOUS-INFLAMMATORY DISEASES OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT

FSBI St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

Abstract. SARS in the overwhelming majority of cases are the initial link in the chain of pathological changes developing in acute rhinosinusitis, contribute to the severe course of the inflammatory process, development of local, remote and generalized complications. One of the important reasons for the growth of pathology of respiratory organs is increase of the prevalence of secondary immunodeficiencies (SIDS).

The purpose of the study is to assess the effectiveness of the drug ISMIGEN® (sublingual tablets) on the course and severity of acute exacerbations of chronic tonsillopharyngitis during the epidemiological season of acute respiratory infections.

Study design. This study is a comparative randomized, prospective, cohort trial. All patients matching the inclusion criteria and included in the study were randomized into 2 groups by 30 persons in accordance with the plan of randomization. The duration of the observation period was 6 months.

Conclusions. Use of the drug Ismigen® allows significantly reduction of the likelihood of development in the patient of relapse/exacerbation of HTF/SARS, the development of moderate and severe forms of the disease, as well as the need for additional antibiotic therapy.

Keywords: infectious-inflammatory diseases of the upper respiratory tract, complications of chronic tonsillopharyngitis, bacterial lysates, Ismigen®.

Общая заболеваемость при патологии органов дыхания, по данным статистики Минздрава России, в настоящее время находится на первом (в ряде случаев – на втором) месте. Патология органов дыхания, по данным ВОЗ, вошла в десятку основных причин смерти населения Земли. В общей структуре респираторной заболеваемости доля заболеваний верхних дыхательных путей доходит до 60% [1]. Согласно статистическим отчетам Минздрава России, за период с 2010 по 2013 г. зафиксирован рост первичной заболеваемости органов дыхания как у взрослого, так и у детского населения [2].

Ежегодно в РФ регистрируется до 50 млн инфекционных заболеваний, из них до 90% – острые респираторные

вирусные инфекции (ОРВИ) [2]. ОРВИ являются причиной развития воспалительных процессов как в верхних дыхательных путях, так и в нижних, вызывают тяжелое угнетение всех уровней иммунологической защиты организма пациента [3–6].

ОРВИ в подавляющем большинстве случаев являются начальным звеном в цепи патологических изменений, развивающихся при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, способствуют тяжелому течению воспалительного процесса, развитию локальных, отдаленных и генерализованных осложнений [8–9]. По данным главных специалистов-оториноларингологов, в целом в структуре патологии ЛОР-стационаров нашей страны воспалитель-

ные заболевания верхних дыхательных путей составляют до 44,6%, в т. ч. риносинуситы – 32,2%, заболевания глотки и гортани – 12,4%. Анализ заболеваемости в динамике за период с 2009 по 2014 г. выявил рост количества пациентов на оториноларингологических койках с воспалительными заболеваниями околоносовых пазух на 0,35%, а заболеваний глотки и гортани – на 1,31% [10].

Постоянный рост устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам является одной из актуальных и нерешенных задач современной медицинской науки. Злободневность проблемы заключается в том, что после разработки нового антибактериального препарата неизменно возникает устойчивость к нему. Сегодня весь мир вступил в постантибиотическую эру, и это происходит повсеместно: как в развитых, так и в развивающихся странах [11]. В 2001 г. ВОЗ была принята Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам. В США, Франции, Великобритании, Бельгии, Канаде созданы и работают государственные комитеты, занимающиеся консультированием законодателей по проблемам и различным аспектам применения антибиотиков [12]. Проблема антибиотикорезистентности стала предметом обсуждения и принятия Декларации в 2006 г. на саммите стран «Большой восьмерки» в Санкт-Петербурге [13].

Значимость проблемы антибиотикорезистентности определяется тем, что она затрагивает не только медицину, но и общество в целом. Широкое распространение резистентных внутрибольничных штаммов микроорганизмов, рост тяжелых и осложненных форм заболеваний ведут не только к удорожанию стоимости лечения, но и к росту больничной летальности. Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам является одной из причин роста числа оториносинусогенных внутричерепных осложнений в ЛОР-стационарах страны и летальности при этой патологии. Рост частоты оториносинусогенных гнойно-воспалительных внутричерепных осложнений в ЛОР-стационарах РФ за период с 2009 по 2014 г. составил в среднем 17%, а летальности при этой патологии – около 3% [10].

Современные медико-биологические исследования доказывают способность большинства патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к образованию биопленок. Сложно организованные «сообщества» микроорганизмов обладают выраженной устойчивостью не только к химиопрепаратам, но и к внешним воздействиям [14].

Открытие биопленок является фундаментальным научным достижением, которое заставляет менять традиционные подходы к терапии инфекционных заболеваний. По данным современной литературы, именно биопленки являются причиной рецидивирующего и хронического течения инфекционно-воспалительных процессов [15–16].

Одна из важных причин роста патологии органов дыхания – увеличение распространенности вторичных иммунодефицитных состояний (ВИДС) [17–18]. Представляет интерес исследование Т.М. Любошенко (2014), в котором была проанализирована частота диагностики ВИДС в федеральных округах РФ. По данным автора, в

трех из семи обследованных федеральных округов (Северо-Западном, Сибирском и Уральском) заболеваемость была на высоком уровне [19].

Одним из путей решения обозначенной проблемы является клиническое применение иммуномодулирующих препаратов, которые:

- снижают частоту острых респираторных инфекций и рецидивов хронических заболеваний;
 - обеспечивают течение инфекционного процесса с быстрым и полным выздоровлением и эрадикацией возбудителя;
 - уменьшают сроки и объем этиотропного медикаментозного лечения, а также стоимость лечения;
 - способствуют уменьшению антибиотикорезистентности.
- Механизм действия иммуностимулирующих препаратов:
- стимулируют системный (врожденный и приобретенный) иммунитет;
 - действуют на различные звенья иммунитета: клеточный и гуморальный;
 - активируют факторы неспецифической защиты;
 - способствуют специфическому иммунному ответу [17].

Бактериальные лизаты – наиболее изученная и эффективная группа иммуностимулирующих препаратов. Первые результаты клинических исследований были опубликованы на рубеже XIX–XX вв. Представляют собой смесь антигенов инактивированных бактерий – наиболее распространенных возбудителей заболеваний. Чем более сохранена антигенная структура бактериальной клеточной стенки после процесса инактивации микроорганизмов в процессе производства препарата, тем большими иммуногенными и терапевтическими свойствами обладает препарат [20–22]. Важнейшее значение в развитии клинической эффективности имеет и путь введения препарата. Сублингвальный путь введения бактериального лизата наиболее эффективен при лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Он обеспечивает максимальную индукцию гуморальных факторов иммунологической защиты, в т. ч. IgA [23–24].

Комбинированный иммуностимулирующий препарат Исмиген® содержит микрочастицы, получаемые в результате механической деструкции бактерий, которые более эффективно подвергаются захвату дендритными клетками и обладают более высокой иммуногенностью. В исследовании С. Czerkinsky et al. (2005–2011), В. Morandi et al. (2011) доказано преимущество сублингвального приема в плане стимуляции иммунитета респираторного тракта [25–29].

Препарат Исмиген® содержит комбинацию 13 штаммов 8 видов инактивированных бактерий:

- *Staphylococcus aureus* – 6 млрд;
- *Streptococcus pyogenes* – 6 млрд;
- *Streptococcus viridans* – 6 млрд;
- *Klebsiella pneumoniae* – 6 млрд;
- *Klebsiella ozenae* – 6 млрд;
- *Haemophilus influenza* – 6 млрд;
- *Moraxella catarrhalis* – 6 млрд;
- *Streptococcus pneumoniae* – 6 млрд (типы 1, 2, 3, 5, 8 и 47).

Механизм иммунного ответа на фоне лечения препаратом Исмиген® заключается:

- в захвате антигенов дендритными клетками на уровне слизистой полости рта;
- активации и миграции дендритных клеток к шейному лимфатическому узлу;
- увеличении содержания специфических иммуноглобулинов в слюне в среднем до 250%;
- увеличении числа Е-хелперов CD4+, Т-супрессоров, В-клеток памяти;
- увеличении числа сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM;
- поступлении в кровяное русло клеточных и гуморальных факторов;
- активации фагоцитоза бактерий гранулоцитами (рис. 1).

Применение препарата Исмиген® (таблетки подъязычные) показано при острых и подострых инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, таких как бронхит, тонзиллит, фарингит, ларингит, ринит, синусит, отит, включая осложнения после гриппа (лечение в составе комбинированной терапии), рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей, обострения хронического бронхита (профилактика обострений).

Исмиген® противопоказан при гиперчувствительности к активным и/или вспомогательным компонентам препарата, беременности, лактации, детском возрасте до 3-х лет. Схема приема препарата Исмиген®: для взрослых и детей с 3-х лет: по 1 таблетке в день под язык. При острых инфекциях курс лечения – 10 дней, при рецидивирующих инфекциях курс – 30 таблеток по схеме: 3 курса по 10 дней с интервалом между ними 20 дней.

Цель исследования – оценка эффективности действия препарата Исмиген® (таблетки подъязычные) на течение и тяжесть обострения хронического тонзиллофарингита (ХТФ) в период эпидемиологического сезона ОРЗ.

Дизайн исследования. Данное исследование является сравнительным рандомизированным, проспективным, когортным. Все пациенты, соответствующие критериям включения и включенные в исследование, были рандомизированы на 2 группы по 30 человек в соответствии с планом рандомизации. Длительность периода наблюдения составила 6 мес.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 60 взрослых пациентов в возрасте от 16 до 75 лет, которые по характеру основного заболевания были разделены на группы:

- исследуемая группа: пациенты, получающую стандартную терапию, дополненную препаратом Исмиген®, – 30 человек;
- контрольная группа: пациенты, получающие стандартную терапию, – 30 человек.

Стандартная медикаментозная терапия обострения ХТФ:

- амоксициллина клавуланат по 1000 мг 2 р/сут 5–7 дней per os;

- при непереносимости бета-лактамов – азитромицин по 500 мг 1 р/сут per os по схеме;
- Биопарокс аэрозоль по 4 ингаляции через рот 4 р/сут;
- симптоматическое лечение при наличии показаний.

В исследуемой группе наблюдения наряду со стандартной медикаментозной терапией назначали Исмиген® сублингвально за 30 мин до еды по 1 таблетке 1 р/сут курсами по 10 дней. Всего было проведено 3 курса лечения по 10 дней с интервалом между курсами 20 дней.

Перечень обследований, проведенных пациентам, указан в *таблице 1*.

При субъективной оценке жалоб пациента использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) от 0 до 10, где 0 баллов – отсутствие симптомов, 10 баллов – максимальная выраженность симптомов (рис. 2) [30].

При объективной оценке локального статуса степень выраженности клинических симптомов оценивали в баллах (*табл. 2*).

Рисунок 1. Механизм иммунного ответа на уровне слизистой оболочки на фоне лечения препаратом Исмиген®

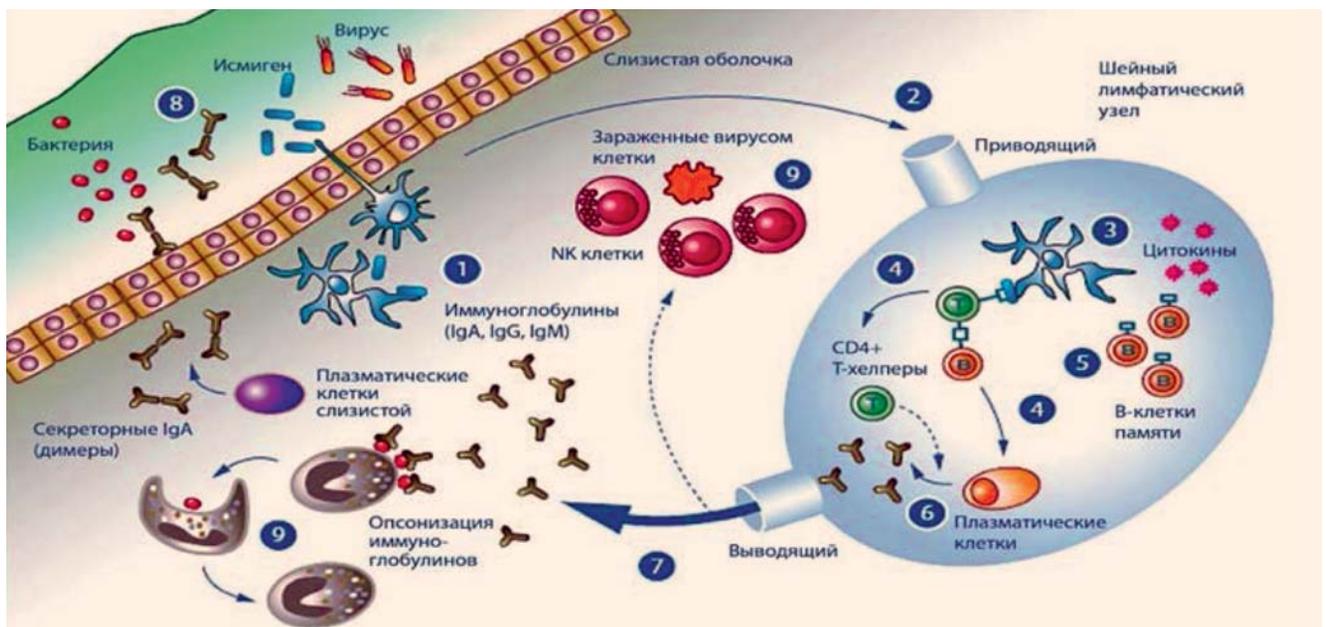
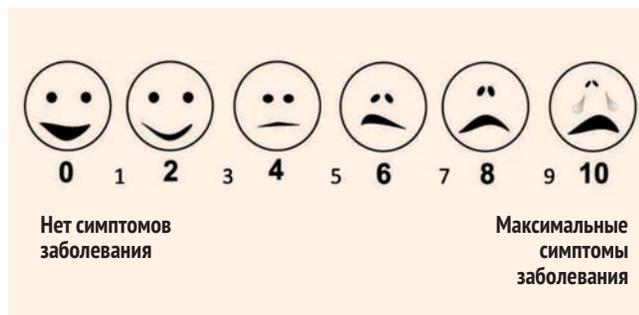


Таблица 1. Перечень обследований и сроки их выполнения у пациентов с обострением ХТФ

Действия/визит	0	1	2	3	4	5	6
День исследования	1 день	3–5-й день	10-й день	30-й день	90-й день	120/150-й день	180-й день
Демографические данные, анамнез	X						
Физикальное обследование, термометрия	X	X	X	X	X	X	X
Сопутствующие заболевания и сопутствующее лечение	X	X	X	X	X	X	X
Риноскопия Орофарингоскопия	X	X	X	X	X	X	X
Зарегистрировать симптомы обострения	X	X	X	X	X	X	X
Культуральное исследование мазков из глотки (для пациентов с тонзиллофарингитом)	X			X – 30 или 90 день			
Общий анализ крови	X		X – 10 или 30				
Количество всех респираторных заболеваний за прошедший период	X			X	X	X	X
Продолжительность всех респираторных заболеваний за прошедший период	X			X	X	X	X
Тяжесть респираторных заболеваний	X	X	X	X	X	X	X
Количество дней приема антибиотиков		X	X	X	X	X	X
Количество дней, пропущенных в учебном учреждении и на работе по болезни		X	X	X	X	X	X
Мониторинг нежелательных явлений		X	X	X	X	X	X
Оценить эффективность терапии			X	X			X

Рисунок 2. Визуально-аналоговая шкала субъективной оценки пациентом его жалоб**СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

Первичными конечными точками исследования являлись частота, тяжесть и длительность обострений ХТФ и/или ОРВИ за период наблюдения за пациентами.

Вторичными конечными точками послужили необходимость и продолжительность дополнительной антибактериальной терапии у пациентов с ХТФ при его обострении и/или ОРВИ.

Каждая из указанных конечных точек была подвержена индивидуальной и комплексной статистической оценке в аспекте наличия, степени и направления влияния на них предиктора – лечения препаратом Исмиген®.

Таблица 2. Объективная оценка клинической картины пациента с обострением ХТФ

Признак	Баллы			
	0	1	2	3
Цвет слизистой глотки	Бледно-розовый	Иньекция сосудов	Гиперемия	Яркая гиперемия
Степень гипертрофии небных миндалин	–	I ст.	II ст.	III ст.
Характер содержимого лакун	Нет	Казеозные массы	Гной	Гной + казеозные массы
Степень обсемененности ротоглотки	0	+	++	+++

Рисунок 3. Сравнительная характеристика жалоб пациентов по ВАШ

Был проведен анализ скорости лечебного эффекта в обеих группах наблюдения посредством статистической оценки динамики жалоб и клинической картины заболевания при объективном осмотре пациентов.

С целью повышения объективности и комплексности оценки жалоб пациентов, клинической картины их заболевания баллы каждого из критериев ВАШ и клинической шкалы (табл. 2) были суммированы относительно визитов пациента к врачу и статистически сравнены.

В качестве конечных точек и их предиктора рассматривались как категориальные (наличие или отсутствие изучаемого фактора / исхода), так и количественные данные (длительность обострений основного заболевания и/или ОРВИ, длительность дополнительной терапии антибиотиками, суммы баллов ВАШ и клинической шкалы). Анализируемые параметры категориальных данных представлены в виде долей и частот от общего числа исследуемых (%), а количественных (непрерывных) данных – в виде групповых средних (M) и стандартного отклонения (SD). Поскольку все из представленных количественных данных первичных конечных точек, согласно критерию Shapiro – Wilk и Levene-тесту, не соответствовали нормальному распределению, с целью их сравнения в группах пациентов использовался непараметрический U-критерий Mann – Whitney для независимых выборок (рис. 3–4, табл. 6).

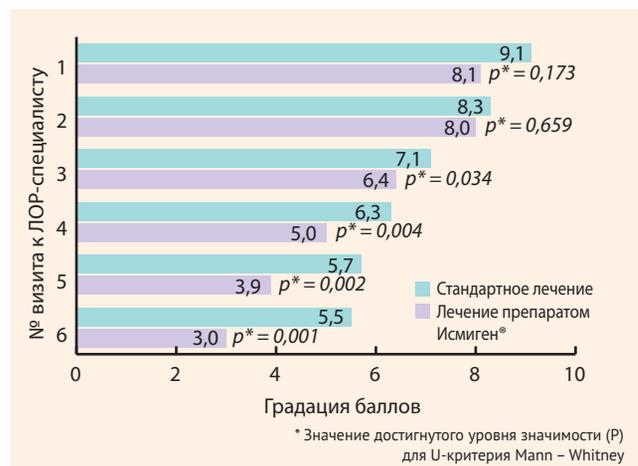
Индивидуальную статистическую оценку возможности влияния предиктора (препарата Исмиген®) на конеч-

ные точки исследования проводили с помощью χ^2 – теста Pearson, который также определял наличие значимых различий между категориальными данными анализируемых групп пациентов (табл. 7).

Уточнение наличия, направления и степени влияния предиктора (препарата Исмиген®) на конечные точки проводилось посредством множественного регрессионного логистического анализа. Он представляет собой разновидность математического моделирования, при котором производится ранжирование признаков в соответствии с их вкладом в анализируемую модель, в данном случае – модель вклада препарата Исмиген® в исход лечения пациентов с ХТФ. В соответствии с целью исследования было построено несколько логистических регрессионных моделей для оценки влияния препарата Исмиген® на частоту:

- рецидивов ХТФ и/или ОРВИ;
- среднетяжелых и тяжелых рецидивов ХТФ и/или ОРВИ;
- применения у пациентов дополнительной антибактериальной терапии.

Результаты множественного логистического регрессионного анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) реализации конечной точки в зависимости от наличия приема препарата Исмиген®. ОШ выражает как степень, так и направление воздействия предиктора на вероятность реализации события. Так, если ОШ > 1, это значит, что наличие предиктора повышает вероятность развития события в количество раз, равное самому ОШ.

Рисунок 4. Сравнительная характеристика клинических проявлений основного заболевания пациентов, выраженных в балльной шкале**Таблица 3. Результаты первичной оценки тяжести обострения ХТФ в обеих группах сравнения**

Фактор (параметр)	Контрольная группа	Исследуемая группа	P(χ^2) *
Общее количество пациентов	30 (100%)	30 (100%)	>0,05
Количество пациентов с легкими формами обострения ХТФ	4 (13,3%)	3 (10,0%)	
Пациенты со среднетяжелыми формами обострения ХТФ	25 (84,3%)	25 (84,3%)	
Пациенты с тяжелыми формами обострения ХТФ	1 (3,3%)	2 (5,7%)	

*Значение уровня значимости (P) для χ^2 -критерия Pearson.

Таблица 4. Результаты сравнительного анализа жалоб пациентов по ВАШ

Группа	Номер визита	Среднее значение суммы баллов по ВАШ – М (SD)	F*	p°
Контрольная	1	23,9 (6,50)	23,355	<0,001
	2	22,2 (10,25)		
	3	17,8 (7,22)		
	4	13,9 (4,30)		
	5	13,7 (4,1)		
	6	10,5 (6,48)		
Исследуемая	1	22,6 (6,34)	62,555	<0,001
	2	20,8 (5,20)		
	3	16,0 (5,45)		
	4	15,7 (5,50)		
	5	9,4 (4,15)		
	6	6,0 (2,80)		

*Значение коэффициента дисперсии для повторных наблюдений (One-way ANOVA) – F.
° Значение достигнутого уровня значимости (P) для коэффициента дисперсии.

Если же ОШ < 1, то наличие предиктора уменьшает вероятность развития события в соответствующее ОШ количество раз. Кроме того, в результатах множественной логистической регрессии приведены значения 95% доверительного интервала (95% ДИ) и критического уровня значимости (P) для ОШ (табл. 8).

Оценка скорости эффекта лечения в исследуемых группах пациентов проводилась за счет сравнительной статистической оценки сумм баллов ВАШ и клинической шкалы при последовательных повторных 6 визитах пациентов к ЛОР-специалисту. Выявление различий между этапными наблюдениями в комплексе проводилось при помощи дисперсионного анализа для повторных измерений (One-way ANOVA) по типу простых плановых сравнений (Simple) относительно исходных показателей 1 визита (табл. 4–5). Апостериорные попарные сравнения балльных показателей каждого из визитов (1–6) между собой (post hoc анализ) проводились по методу Bonferroni. Межгрупповое сравнение на уровне каждого из визитов проводилось с помощью U-критерия Mann – Whitney (рис. 3–4) [31–32].

При обработке данных использовался программный пакет SPSS 13,0 (SPSS Inc).

Результаты исследований. Все пациенты прошли обследование, лечение и наблюдение на протяжении 6 мес. в соответствии с протоколом. При этом был достигнут удовлетворительный уровень комплаентности, что свидетельствует об удобстве приема препарата Исмиген®. При первичном обращении после проведения рандомизации количество пациентов с легкими, среднетяжелыми и тяжелыми формами обострения ХТФ в обеих группах сравнения было равным: цифровые данные статистиче-

Таблица 5. Результаты сравнительного анализа клинических проявлений ХТФ

Группа	Номер визита	Среднее значение суммы баллов по ВАШ – М (SD)	F*	p°
Контрольная	1	9,1 (3,03)	27,453	<0,001
	2	8,3 (3,13)		
	3	7,1 (2,11)		
	4	6,3 (1,77)		
	5	5,7 (2,13)		
	6	5,5 (2,79)		
Исследуемая	1	8,1 (2,31)	62,555	<0,001
	2	8,0 (1,85)		
	3	6,4 (1,77)		
	4	5,0 (1,30)		
	5	3,9 (1,36)		
	6	3,0 (1,82)		

* Значение коэффициента дисперсии для повторных наблюдений (One-way ANOVA) – F.
° Значение достигнутого уровня значимости (P) для коэффициента дисперсии.

ски не различались в исследуемой и контрольной группах ($p > 0,05$) (табл. 3).

Оценка длительности обострения ХТФ, диагностированного при первичном обращении, длительность и эффективность его лечения оценивались на 10-е сут (визит №2). На фоне проводимой терапии была зафиксирована положительная динамика жалоб и клинической картины заболевания у пациентов в обеих группах сравнения. На 10-е сут от начала лечения, с учетом клинических данных, обострение ХТФ у всех обследуемых пациентов ($n = 60$) было купировано. Была установлена длительность первичного обострения ХТФ в каждом конкретном клиническом случае. На основании этого были рассчитаны средние сроки длительности первичного обострения в обеих группах:

- *контрольная группа* (стандартное лечение) – $6,16 \pm 1,54$ дня;
- *исследуемая группа* (стандартное лечение + Исмиген®) – $4,77 \pm 1,25$ дня.

Комплексная оценка субъективного статуса (жалоб больного) и клинической картины продемонстрировала статистически значимую динамику всех исследуемых показателей основного заболевания в обеих группах сравнения в течение всего периода наблюдения (табл. 4, 5).

Межгрупповые сравнения балльных показателей относительно номера визита выявили лучшую, более быструю и равномерную положительную динамику в *исследуемой группе* пациентов с ХТФ:

- со стороны жалоб пациентов – начиная с **3-го визита** (рис. 3),
- со стороны клинической картины основного заболевания – начиная с **3-го визита** (рис. 4).

Таблица 6. Результаты оценки эффективности профилактического эффекта препарата Исмиген® по количеству, длительности обострений ХТФ/ОРВИ, антибактериальной терапии и сроков временной нетрудоспособности

Фактор (параметр)	Контрольная группа	Исследуемая группа	P(U) ^o
Среднее количество обострений ХТФ и/или ОРВИ на 1 пациента Мин : Макс	1,07 ± 0,26 0 : 4	0,2 ± 0,07 0 : 1	0,013
Средняя продолжительность обострений (сут) Мин : Макс	6,63 ± 1,45 0 : 13	1,0 ± 0,38 0 : 7	0,028
Средняя длительность антибактериальной терапии (сут) Мин : Макс	6,23 ± 1,4 0 : 12	0,8 ± 0,38 0 : 7	0,013
Средняя продолжительность временной нетрудоспособности (сут) Мин : Макс	6,9 ± 2,10 2 : 18	1,2 ± 0,47 0 : 8	0,013

^o Значение достигнутого уровня значимости (P) для U-критерия Mann – Whitney.

Таблица 7. Результаты оценки эффективности профилактического эффекта препарата Исмиген® по количеству и характеристикам обострений ХТФ/ОРВИ

Фактор (параметр)	Контрольная группа	Исследуемая группа	P(χ ²) [*]
Общее количество пациентов	30 (100%)	30 (100%)	
Количество пациентов с обострениями ХТФ/ОРВИ	14 (46,7%)	6 (20%)	0,028
Пациенты с легкими обострениями	4 (13,3%)	3 (10%)	>0,05
Пациенты с обострениями средней степени тяжести	7 (23,3%)	3 (10%)	0,028
Пациенты с тяжелыми обострениями	3 (10%)	0	0,028
Количество пациентов, требующих дополнительной антибактериальной терапии обострений ХТФ и/или ОРВИ	12 (40%)	4 (13,3%)	0,020

^{*}Значение достигнутого уровня значимости (P) для χ²-критерия Pearson.

При оценке профилактического действия препарата Исмиген® были исследованы: среднее количество обострений ХТФ и ОРВИ за период наблюдения, их средняя длительность и средняя продолжительность антибактериальной терапии, а также среднее количество дней, пропущенных на работе/учебе. Сравнительный анализ исследуемых параметров показал наиболее выраженный профилактический эффект у пациентов, получавших препарат Исмиген® (исследуемая группа). Разница цифровых значений всех исследуемых параметров, представленных в таблице 6, статистически достоверна.

Количество пациентов со среднетяжелыми, тяжелыми формами обострений ХТФ и/или ОРВИ (23,3% – в группе контроля по сравнению с 10% в исследуемой группе) и количество пациентов, требующих дополнительной антибактериальной терапии (40% – в группе контроля по сравнению с 13,3% в исследуемой группе), были значимо меньше в группе лечения препаратом Исмиген®; разница цифровых значений статистически достоверна (табл. 7).

Оценка эффективности профилактического действия препарата Исмиген® показала, что количество пациентов с рецидивами ХТФ и/или ОРВИ (46,7% – контрольная группа по сравнению с 20% – исследуемая группа), а также их средняя продолжительность, средняя продолжительность приема антибиотиков были значимо меньше в группе

лечения препаратом Исмиген®; разница данных цифровых значений статистически достоверна (табл. 6, 7). Эта же тенденция коснулась и количества дней, пропущенных пациентом в учебном заведении или на рабочем месте (срок временной нетрудоспособности) ввиду обострения ХТФ и/или ОРВИ (табл. 6).

Множественный логистический регрессионный анализ продемонстрировал следующее влияние лечения препаратом Исмиген® на конечные точки (табл. 8):

Таблица 8. Результаты множественного логистического регрессионного анализа влияния лечения препаратом Исмиген® на конечные точки исследования относительно контрольной группы

Конечная точка	Отношение шансов	95% ДИ для ОШ		P
Развитие рецидивов ХТФ и ОРВИ	3,5	1,11	11,01	0,032
Развитие среднетяжелых и тяжелых рецидивов ХТФ и ОРВИ	7,0	1,38	35,48	0,019
Потребность пациентов в дополнительной антибиотикотерапии рецидивов ХТФ и ОРВИ	6,88	1,71	27,73	0,007

Рисунок 5. Сравнительный анализ обсемененности небных миндалин пациентов с обострением ХТФ до и после проведенного лечения



- уменьшение вероятности развития рецидивов ХТФ и ОРВИ в группе Исмигена в 3,5 раза ($p = 0,032$);
- уменьшение вероятности развития среднетяжелых и тяжелых форм обострений ХТФ и ОРВИ в 7,0 раза ($p = 0,019$) при использовании иммуностимулирующей терапии препаратом Исмиген®;
- уменьшение вероятности потребности в дополнительной антибактериальной терапии при рецидивах ХТФ и ОРВИ в 6,88 раза ($p = 0,007$) у пациентов, принимавших препарат Исмиген®.

Культуральное (бактериологическое исследование) мазков с поверхности небных миндалин было выполнено всем ($n = 60$) пациентам с обострением ХТФ при первичном приеме, а также в динамике: в период от 30-го до 90-го дня от начала лечения. В ходе исследований проводились как выделение и верификация чистой культуры патогенного микроорганизма, так и определение уровня обсемененности биоматериала, измеряемого в колониеобразующих единицах (КОЕ/мл). В обеих группах сравнения было зафиксировано уменьшение уровня обсемененности небных миндалин.

Сравнительный анализ по основным микроорганизмам, выделенным в ходе бактериологических исследований (*Streptococcus haemolyticus group A*, *Streptococcus haemolyticus*, *Neisseria spp.*, *Staphylococcus aureus*), показал уровень обсемененности по окончании лечения в исследуемой группе (стандартное лечение + Исмиген®) в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (стандартное лечение) (рис. 5).

Нежелательных реакций при использовании препарата Исмиген® (таблетки подъязычные) в ходе проведенного исследования зафиксировано не было.

Выводы

Применение препарата Исмиген® (таблетки подъязычные), включенного в стандартную терапию обострений ХТФ, показало свою эффективность, которая заключалась в меньшей (в сравнении с группой контроля, получавшей стандартное лечение) продолжительности обострения и более быстрой положительной динамике клинической

ИСМИГЕН®

иммуностимулирующее средство



Стимул к победе над респираторными и ЛОР-инфекциями

- ◆
 Действует на **местный** и **системный** иммунитет
- ◆
 Показан при инфекциях **верхних** и **нижних** дыхательных путей
- ◆
 Взрослым детям и с 3-х лет



НОВАЯ
УПАКОВКА

* Инструкция по медицинскому применению препарата Исмиген. Лекарственное средство Исмиген® таблетки подъязычные. Взрослым и детям с 3 лет. РУ № ЛП-002210 от 30.08.2013. Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.



АО «НИЖФАРМ», Россия, 603950, Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салганская, д. 7.

картины заболевания. Данная динамика устойчиво сохранялась в течение всего периода наблюдения пациентов.

Эффективность профилактического эффекта в группе пациентов, получавших препарат Исмиген® (таблетки подъязычные), заключается в статистически достоверном (в сравнении с группой контроля, получавшей стандартное лечение) снижении количества, средней продолжительности, тяжести обострений ХТФ/ОРВИ и продолжительности антибактериальной терапии в течение 6-месячного периода наблюдения. Та же тенденция относится и к количеству дней, пропущенных пациентом в учебном заведении или на рабочем месте (срок временной нетрудоспособности) ввиду обострения ХТФ и/или ОРВИ.

Результаты обработки клинического материала с использованием современных методов медицинской статистики позволили сделать вывод, что применение пре-

парата Исмиген® позволяет достоверно понизить вероятность развития у пациента рецидива/обострения ХТФ/ОРВИ, развития среднетяжелых и тяжелых форм заболевания, а также потребности в дополнительной антибактериальной терапии.

На основании проведенных исследований широкое клиническое применение препарата Исмиген® (таблетки подъязычные) целесообразно при острых и хронических воспалительных процессах ЛОР-органов на любой фазе развития заболевания. При лечении заболеваний препарат может применяться в сочетании со стандартным лечением, назначенным ЛОР-специалистом. Для профилактики заболеваний показана монотерапия препаратом Исмиген® (таблетки подъязычные). Препарат обладает высокой степенью безопасности при клиническом применении, частота нежелательных явлений – низкая. 

ЛИТЕРАТУРА

- Информационный бюллетень ВОЗ №310 (июль 2015 г.) / ВОЗ. Банк данных Глобальной обсерватории здравоохранения. Available at: <http://www.who.int/gho/database/ru/> Newsletter of the who No. 310 (July 2015) / who. The Data Bank of the Global Healthcare Observatory. Available at: <http://www.who.int/gho/database/ru/>.
- Банк документов / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Available at: <http://old.rosminzdrav.ru/docs/> Document Bank / Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: <http://old.rosminzdrav.ru/docs/>.
- Андреева И.В., Стецюк О.У. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы. *Клинич. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2009, 11(2): 143-151. / Andreeva I.V., Stetsyuk O.U. Respiratory tract infections: a new look at an old problem. *Klinich. microbiolog. antimicrob. khimioter.*, 2009, 11(2): 143-151.
- Учайкин В.Ф., Шамишева О.В., Нисевич Н.И. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. / Uchaykin V. F., Samicheva O. V., Nisevich N. I. Infectious diseases in children. M.: GEOTAR-Media, 2013.
- Sethi S. Respiratory infections. New York: Informa Healthcare. 2010.
- Lim W. Acute respiratory infections. Oxford: Oxford University Press. 2012.
- Brook I. Sinusitis. New York: Taylor & Francis. 2006.
- Thaler E, Kennedy D. Rhinosinusitis. New York, NY: Springer. 2008.
- Пискунов С.З., Пискунов Г.З. Риносинусит. М.: ООО Издательство «МИА», 2013. / Piskunov S. Z., Piskunov G. Z. Rhinosinusitis. M.: OOO Publishing house MIA, 2013.
- Кривопалов А.А., Янов Ю.К., Астащенко С.В., Щербук А.Ю., Артюшкин С.А., Вахрушев С.Г., Пискунов И.С., Пискунов В.С., Тузиков Н.А. Демографические и клинико-эпидемиологические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе. *Российская оториноларингология*, 2016, 80(1): 48-61. / Krivopalov A. A., Yanov Y. K., Stasenko S. V., Sherbook A. Yu., Artushkin S.A., Vakhruшев S.G., Piskunov I.S., Piskunov V.S., Tuzikov N.A. Demographical and epidemiological peculiarities of intracranial complications at the present stage. *Rossiyskaya Otorinolaryngologiya*, 2016, 80(1): 48-61.
- Harper K, Armelagos G. The Changing Disease-Scape in the Third Epidemiological Transition. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2010, 7(2): 675-697.
- Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance / World Health Organization. 2014. Available at: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/> Accessed Mar 10, 2016.
- 32-й саммит G8 / Википедия. Available at: https://ru.wikipedia.org/wiki/32-й_саммит_G8/ G8 Summit 32/ Wikipedia.
- Лямин А.В., Боткин Е.А., Жестков А.В. Проблемы в медицине, связанные с бактериальными биопленками. *Клин микробиол антимикроб химиотер.*, 2012, 14(4): 268-275. / Lyamin A.V., Botkin E.A., Zhestkov A.V. Problems in medicine associated with bacterial biofilms. *Klinich. microbiolog. antimicrob. khimioter.*, 2012, 14(4): 268-275.
- Hunsaker D, Leid J. The relationship of biofilms to chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 2008, 16(3): 237-241.
- Suh JD, Cohen NA, Palmer JN. Biofilms in chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 2010, 18(1): 27-31.
- Волков А.Г., Трофименко С.Л. Клинические проявления вторичного иммунодефицита при заболеваниях ЛОР-органов. М.: 2008. / Volkov A.G., Trofimenko S.L. Clinical manifestations of secondary immunodeficiency in diseases of ENT-organs. M.: 2008.
- Workshop T. Primary and secondary immunodeficiencies. *Immunobiology*. 2000; 203(1-3): pp.463-474.
- Любошенко Т.М. Изучение распространенности вторичных иммунодефицитов среди населения РФ с помощью кластерного анализа. *Современные проблемы науки и образования*, 2014, 3: Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view/>. / Lubchenko, T. M. Study of the prevalence of secondary immunodeficiencies among the population of the Russian Federation with the help of cluster analysis. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2014, 3: Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view/>.
- Coley W. Contribution to the knowledge of sarcoma. *Annals of Surgery*, 1991, 14: 199-220.
- Seneca H. Urease activity of sonic lysates of pathogenic bacteria. *The Lancet*, 1961, 277(7187): pp.1166-1167
- Hoffmann J, Hetru C. Insect defensins: inducible antibacterial peptides. *Immunology Today*, 1992, 13(10): 411-415.
- Kawakami K, Stevens D. Immunomodulators as promising therapeutic agents against infectious diseases. *Trivandrum: Research Signpost*. 2004.
- Steinman R. Dendritic cells: Understanding immunogenicity. *European Journal of Immunology*, 2007, 37(S1): S53-S60.
- Holmgren J, Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nature Medicine*. 2005, 11(4s): S45-S53.
- Anjuère F., Czerkinsky C. Immunité muqueuse et vaccination. *Med Sci (Paris)*, 2007, 23(4): 371-378.
- Czerkinsky C, Holmgren J. Topical immunization strategies. *Mucosal Immunol.* 2010, 3(6): 545-555.
- Czerkinsky C. et al. Sublingual vaccination. *Human vaccines*, 2011.
- Morandi B. et al. A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells. *Immunol Lett*, 2011, 138: 86-91.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 2012, 50(1): 1-12.
- Смелов П.А. Методология статистического анализа деятельности системы здравоохранения Российской Федерации. М.: МЭСИ, 2013. / Smelov A.P. Statistical analysis of the activities of the health care system of the Russian Federation. M.: MESI, 2013.
- Вирясов А.В., Трифонова Н.Ю., Шеховцов С.Ю. Применение SWOT-анализа при оценке организации медицинской помощи лицам пожилого возраста. М.: [б.и.]: 2013. / Veresov A.V., Trifonova N.Yu., Shekhovtsov S.Y. Application of SWOT-analysis in the assessment of medical care for the elderly. M.: [b.i.]: 2013.