

ДОЗИРОВКА	АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ	ДНИ
500 мг	<div> <div>СИНУСИТ</div> <div>БРОНХИТ ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ</div> <div>ИКМТ</div> <div>ПИЕЛОНЕФРИТ</div> <div>ПРОСТАТИТ</div> </div>	10
750 мг	<div> <div></div> <div>СИНУСИТ</div> <div>ПИЕЛОНЕФРИТ</div> <div>ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ</div> <div>ИКМТ</div> </div>	05

ТОЧНО. МЕТКО. ПРЯМО В ЦЕЛЬ!

левофлоксацин
ЛЕВОЛЕТ® Р

При возникновении вопросов обращаться:

ООО «Др. Редди'с Лабораторис», 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1, тел: +7(495)783-29-01

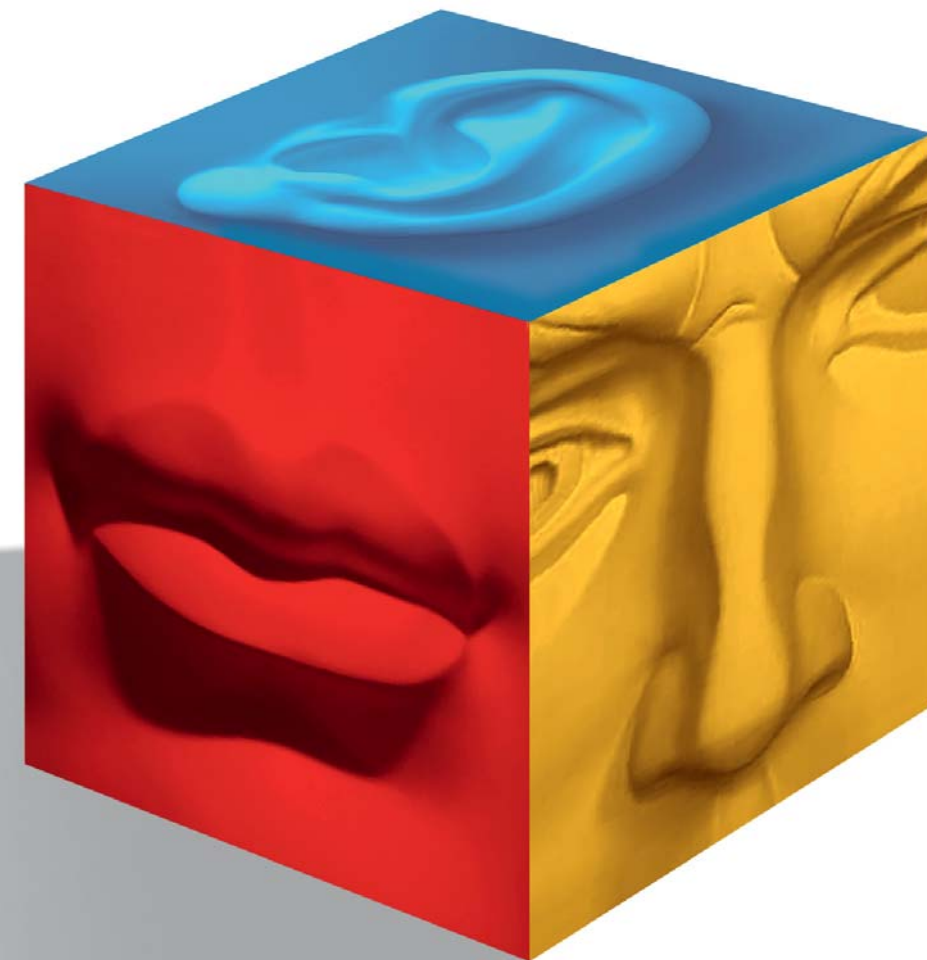
Реклама. Рег. удостоверение ЛП-003325



МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ

2017 | №8

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Спектрацеф

Цефдиторен

пероральный цефалоспорин с высокой
антипневмококковой активностью

Наиболее высокая активность* против *S.pneumoniae* (включая штаммы, резистентные к β -лактамам, макролидам, хинолонам) в сравнении с другими пероральными β -лактамами ¹

Активность* в отношении *H.influenzae*, сравнимая с левофлоксацином ²

Краткая инструкция по препарату Спектрацеф

Торговое название/МНН: Спектрацеф/Цефдиторен.
РУ: ЛП-001420

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа:

Антибиотик – цефалоспорин.

Показания к применению:

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к цефдиторену микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей: острый тонзиллофарингит, острый гайморит;
- инфекции нижних дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония;
- неосложненные инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки: флегмона, инфицированные раны кожи, абсцесс, фолликулит, импетиго и фурункулез.

Способ применения и дозы:

Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды, предпочтительно после еды.

Рекомендуемая доза зависит от тяжести инфекции, исходного состояния пациента и потенциальных возбудителей инфекции.

Взрослые и дети старше 12 лет:

- Острый фарингитонзиллит, острый гайморит и неосложненные инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки: по 200 мг каждые 12 часов в течение 10 дней.
- Обострение хронического бронхита: по 200 мг каждые 12 часов в течение 5 дней.
- Внебольничная пневмония: по 200 мг каждые 12 часов в течение 14 дней. В тяжелых случаях рекомендуют дозу по 400 мг каждые 12 часов в течение 14 дней.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к цефдиторену, другим цефалоспорином или любому другому компоненту препарата. Тяжелые аллергические реакции на пенициллины и другие бета-лактамы антибактериальные препараты. Печеночная недостаточность класса С по Чайлд-Пью. Пациентам, находящимся на гемодиализе. Реакции гиперчувствительности к белку казеину в анамнезе. Первичная недостаточность карнитина. Детский возраст до 12 лет. Одновременное применение цефдиторена пивоксила и блокаторов H2-гистаминовых рецепторов.

Наиболее частые побочные эффекты ($\geq 1/10$, $\geq 1/100$):

Головная боль, диарея, тошнота, боль в животе, диспепсия, кандидозный вагинит. Полный список побочных эффектов смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата Спектрацеф.

Условия отпуска: По рецепту.

Данный материал является специализированным изданием для медицинских работников, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Спектрацеф.

В случае развития нежелательных явлений, пожалуйста, сообщите о них по электронной почте safety@rpharm.ru, либо по телефону +7(495)956-79-37, добавочные 1126 или 1506, либо по факсу +7(495)956-79-38

* in vitro

Литература: 1. C. Clark et al. Activity of cefditoren against respiratory pathogens. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2002; 50: 33-41 / Кларк К. и др. Активность цефдиторена против респираторных патогенов. Журнал антимикробной химиотерапии, 2002; 50: 33-41
2. G. Tempera et al. Antibiotic susceptibility of respiratory pathogens recently isolated in Italy: focus on Cefditoren. Journal of Chemotherapy 2010; 22 (3): 153-159 / Темпера Дж. и др. Антибиотикочувствительность респираторных патогенов, выделенных в последнее время в Италии: фокус на цефдиторене. Журнал химиотерапии, 2010; 22(3): 153-159

За дополнительной информацией обращайтесь в АО «Р-Фарм»
Россия, 123154, г. Москва, ул.Берзарина, д.19, корп.1
тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38, www.r-pharm.com

meiji **Р-ФАРМ**
Иновационные
технологии
здоровья
Спектрацеф

РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Аутсорсинг и аутстафing фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА

РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

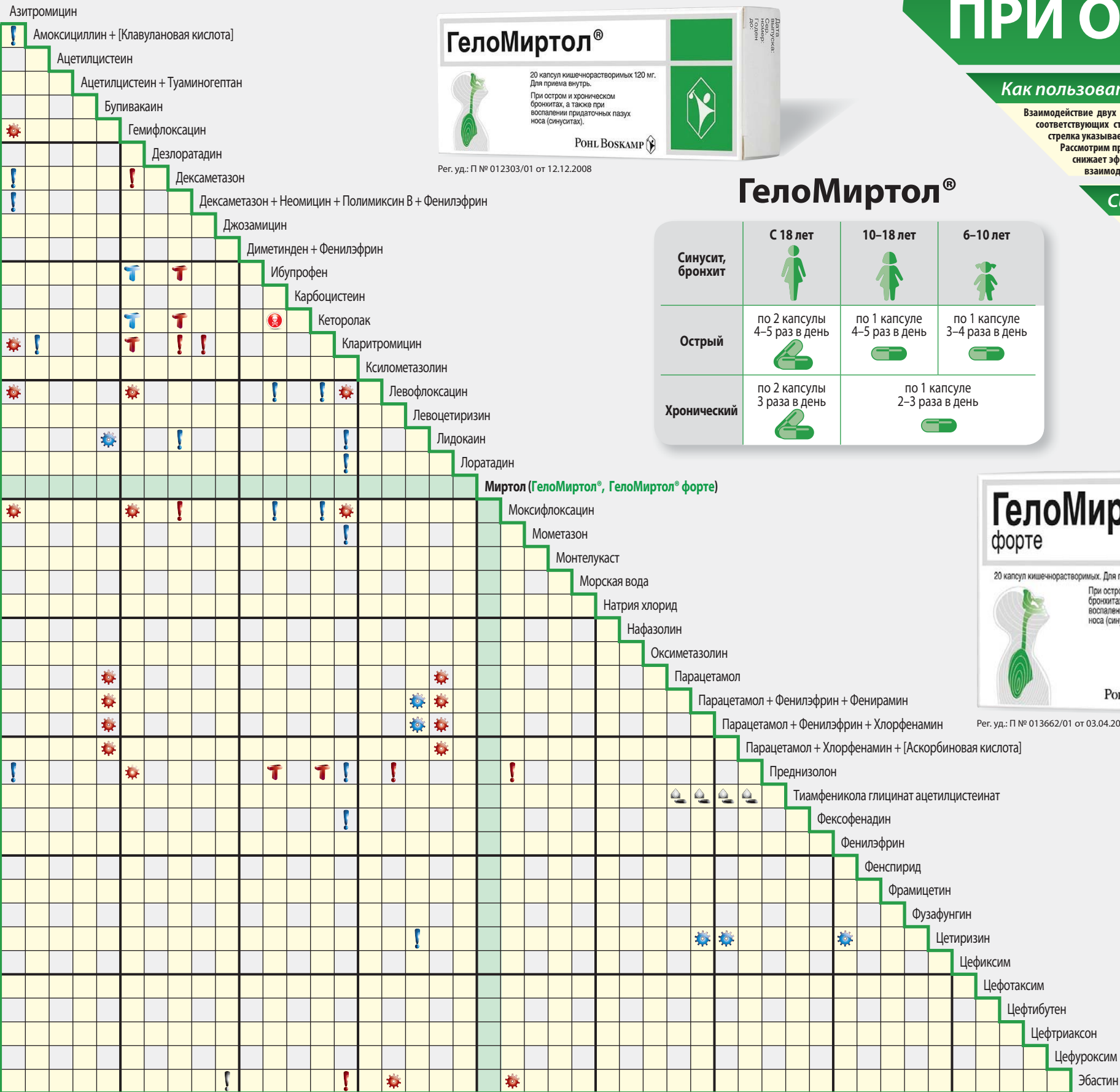
КЛИФАР
БАЗЫ ДАННЫХ

РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

www.remedium.ru



КРАТКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ОЦЕНКЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ

ПРИ ОСТРЫХ СИНУСИТАХ

Как пользоваться этой диаграммой

Взаимодействие двух лекарственных препаратов обозначается символом, расположенным на пересечении соответствующих столбца и строки. Символ соответствует типу взаимодействия. Расположенная рядом стрелка указывает на лекарство, действие которого изменяется.

Рассмотрим пример, изображенный на фрагменте диаграммы справа. Здесь показано, что Препарат В снижает эффективность Препарата А. Синий цвет символа обозначает, что интенсивность данного взаимодействия может быть от минимальной до умеренной.



Символы

- Противопоказано/Опасно
- Усиление действия
- Ослабление действия
- Токсическая реакция
- Отдельные случаи взаимодействия
- Осторожно! Возможно взаимодействие
- Кумулятивный эффект
- стрелка указывает на препарат, действие которого изменяется

Цвет

- Интенсивное взаимодействие
- Минимальное или умеренное взаимодействие
- Тип взаимодействия не установлен

Данная диаграмма может использоваться как справочное пособие по возможным и наиболее распространенным взаимодействиям лекарственных средств. Выраженная точка зрения не может быть приписана редактору или спонсору издания. Использовать диаграмму необходимо в соответствии с рекомендациями, приведенными в инструкции по медицинскому применению каждого препарата. Информация в данной диаграмме постоянно обновляется.

Всегда используйте только последнюю версию.

Примечание: Авторы и издатель приложили все усилия, чтобы использовать только научно обоснованную информацию о взаимодействиях лекарственных препаратов в соответствии с принятыми стандартами и нормами практики на момент публикации. Однако читатель обязан всегда сверять эти сведения с официальной информацией производителя о лекарственном препарате. Автор(ы), редакторы, издатель и спонсор не несут ответственность за ошибки, упущения или последствия от использования данной диаграммы.



ГелоМиртол® форте

	С 18 лет	10–18 лет
Синусит, бронхит		
Острый	по 1 капсуле 3–4 раза в день 	по 1 капсуле 2 раза в день
Хронический	по 1 капсуле 2 раза в день 	по 1 капсуле 1 раз в день

Европлант



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

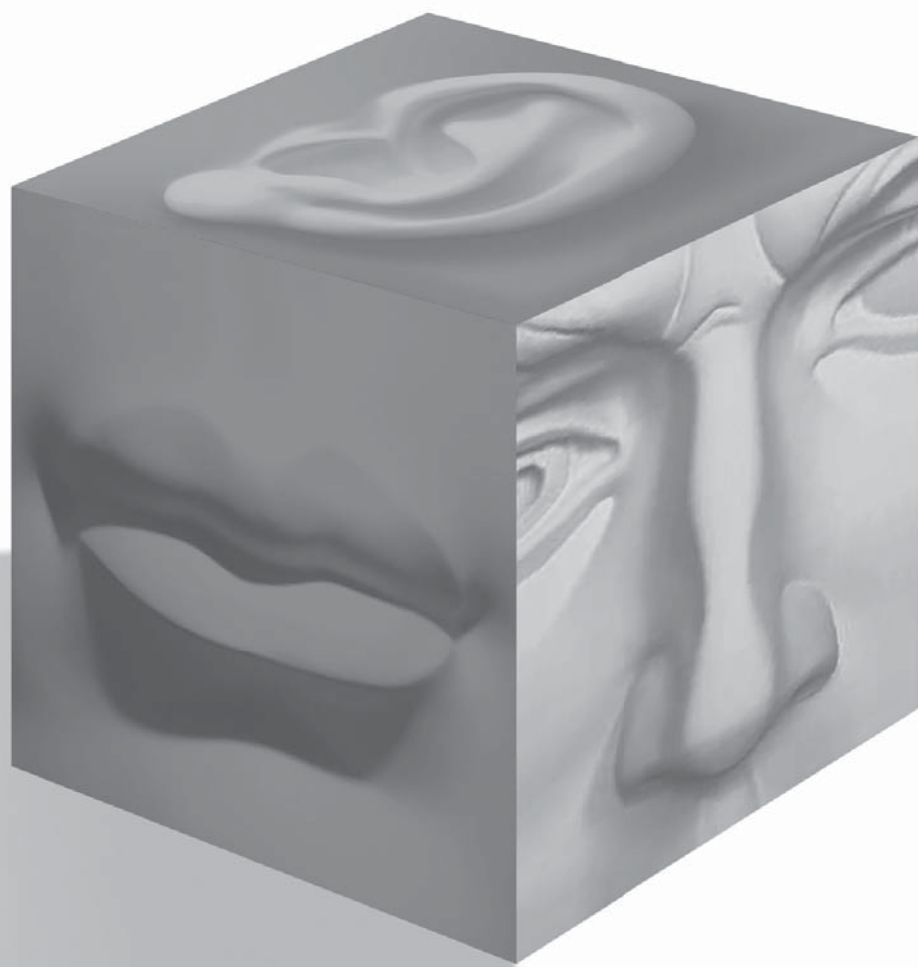
2017 | № 8

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

**Краткое руководство по оценке
взаимодействия лекарственных препаратов,
применяемых при острых синуситах**



ГелоМиртол®



**Миртол
стандартизированный**



- ✓ Секретолитическое, секретомоторное и муколитическое действие [1-3]
- ✓ Антиоксидантный эффект в основе противовоспалительного действия [4-5]
- ✓ Антибактериальное действие на самые частые возбудители синуситов - **Str. Pneumoniae, Haemophilus influenzae**

При острых и хронических синуситах



Информация предназначена исключительно для фармацевтических и медицинских работников

Европлант

Эксклюзивный дистрибьютор: АО «Европлант», 143444, Московская обл., г. Красногорск, мкр. Опалиха, ул. Мира, 25, +7 (495) 705-93-79
Производитель: Г. Польш-Боскамп ГмбХ & Ко. КГ 25551 Хохенлохштедт, Килер штрассе, 11, Германия.
Регистрационные удостоверения: П № 013662/01 от 03.04.2013, П № 012303/01 от 12.12.2008.

¹ Beuscher N, Bien E, Elstner EF, Kietzmann M, and Amon UE, Myrtol standardized in treatment of sinusitis and bronchitis – Pharmacodynamics and pharmacokinetics, Zeitschrift für Phytotherapie, Abstractband, Kongress der Gesellschaft für Phytotherapie 1997, Seiten 9-10

² Lenders H et al., Suitability of various methods as pharmacodynamic models for the investigation of the efficacy of mucolytic agents on the maxillary sinus, Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. (1996) 353 (Suppl.) R151

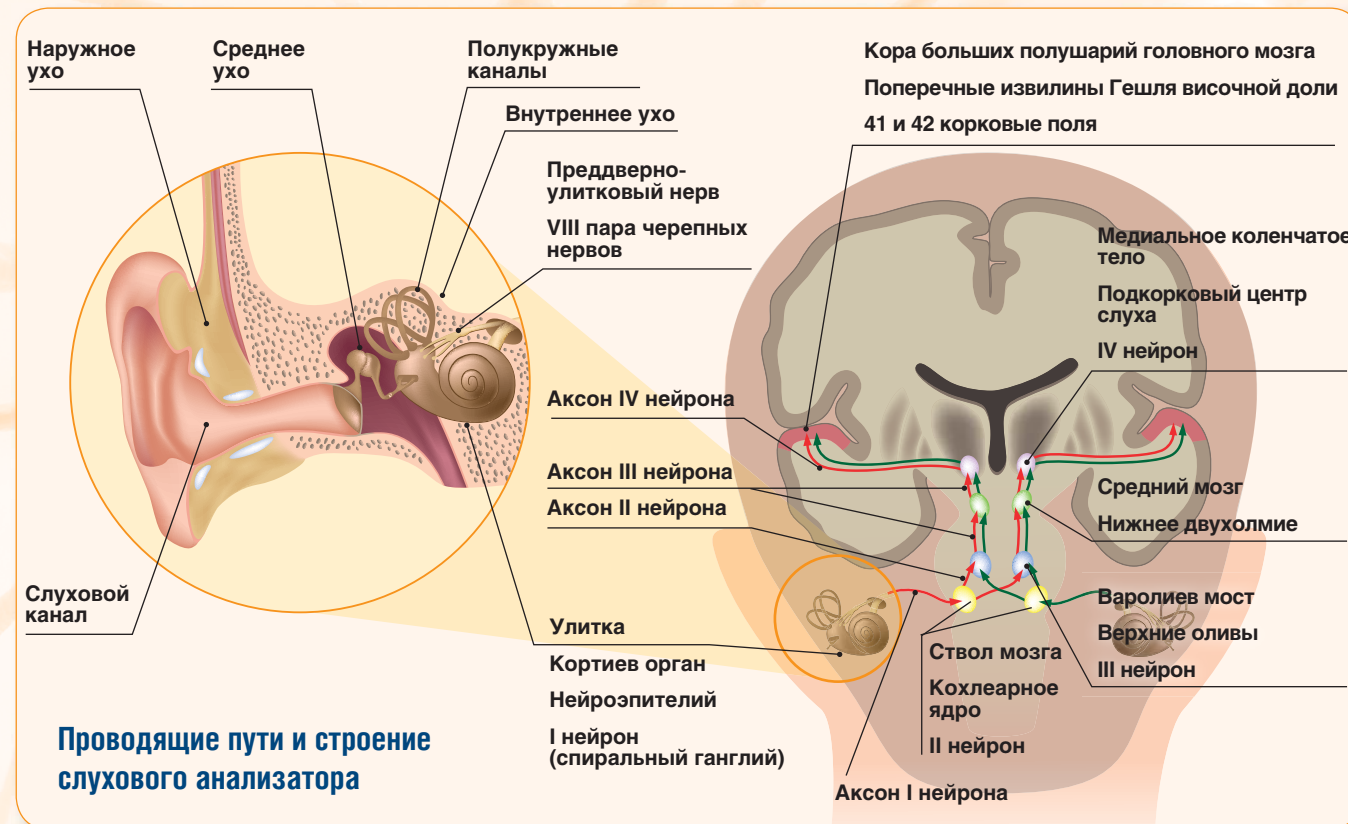
³ App EM, Stellenwert der Mukusclearance für das Bronchialsystem – Pathophysiologie und therapeutische Ansätze, in: Meister R, Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems, Springer Verlag, 1. Auflage 2000, Seiten 27-53

⁴ Grabmann J, Hippeli S, Dornisch K, Rohnert U, Beuscher N, Elstner EF, Antioxidant Properties of Essential Oils. Arzneim.-Forsch./Drug Res. (2000) 50 (I): 135-139

⁵ Hippeli S et al., Freie Radikale in Pathogenese und Therapie von entzündlichen Erkrankungen des Bronchialsystems, in: Meister R, Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems, Springer Verlag, 1. Auflage 2000, Seiten 1-25

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ: место витаминов группы В

Сенсоневральная тугоухость (СНТ) – форма снижения (вплоть до утраты) слуха, при которой поражаются какие-либо из участков звуковоспринимающего отдела слухового анализатора, начиная от нейроэпителиальных структур внутреннего уха и заканчивая корковым представителем в височной доле коры головного мозга¹. Встречается в 74% случаев среди пациентов с тугоухостью². Синонимы – нейросенсорная потеря слуха, перцептивная тугоухость, кохлеарная невропатия.



Международная классификация степеней тугоухости (ВОЗ)¹



Врожденные причины СНТ³

Потеря слуха, имеющаяся при рождении или приобретенная вскоре после рождения:

- наследственные и ненаследственные генетические факторы
- осложнения во время беременности и родов: краснуха, сифилис, хламидиоз и некоторые другие инфекции матери во время беременности, асфиксия при рождении (недостаток кислорода во время родов), употребление лекарственных средств во время беременности, гемолитическая болезнь новорожденных, осложненная ядерной желтухой с поражением слухового нерва

Приобретенные причины СНТ³

Внезапную и острую сенсоневральную тугоухость могут вызывать:

- инфекционные заболевания, токсические воздействия, поражение сосудов (гипертоническая болезнь, церебральный атеросклероз, нарушения мозгового кровообращения преимущественно в вертебро-базиллярном бассейне), нарушения реологических свойств крови, сахарный диабет, механическая, акустическая травма или баротравма, болезнь Меньера, невринома слухового нерва, возрастные старческие дегенеративные и атрофические изменения (пресбиакузис)^{1–4}

Диагностика: основные этапы¹



Отоскопия: барабанная перепонка и наружный слуховой проход не изменены.



Акуметрия: значительное снижение восприятия шепотной и разговорной речи; камертональные положительные пробы Ринне и Федеричи; при пробе Вебера звук камертона латерализуется в лучше слышащее или здоровое ухо.



Аудиометрия: нисходящая конфигурация кривых в связи с ухудшением восприятия преимущественно высоких тонов, отсутствием костно-воздушного интервала; обрыв кривых на частотах их максимального снижения.



Тимпанометрия: тимпанограмма типа А (нормальное состояние звукопроводящей системы среднего уха).



Акустическая рефлексометрия: при шумовом стимуле величина превышения порога акустического рефлекса (АР) над порогом слышимости (относительный порог АР) составляет 20–40 дБ (в норме – 70 дБ).



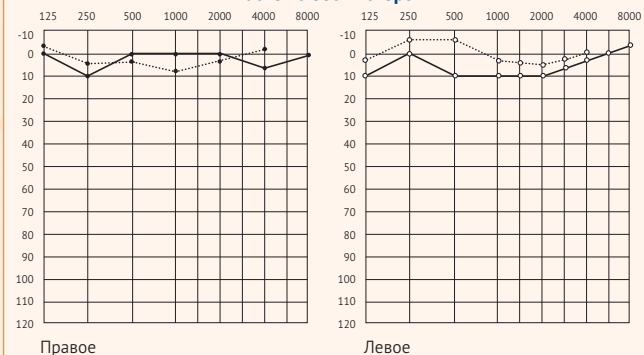
Электрокохлеография: амплитуда микрофонного потенциала (МП) улитки уменьшается, фаза МП Р составляет -90 град. (в норме Р +40 град.).

Основные подходы к лечению СНТ

Рациональная терапия подразумевает применение препаратов разных групп, обеспечивающих комплексное воздействие на разные звенья патогенеза^{5,12}:

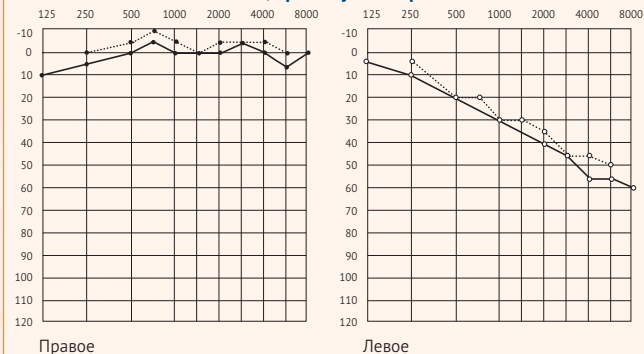
- диуретики для умеренной дегидратации и снижения внутрилабиринтного давления
- глюкокортикоиды для улучшения условий кровообращения внутреннего уха
- препараты для улучшения микроциркуляции и устранения венозного застоя
- спазмолитики
- детоксикационные средства
- антигистаминные препараты

Рисунок 1. Пример нормальной аудиограммы: воздушная и костная проводимость в пределах 25 дБ во всем диапазоне исследуемых частот с обеих сторон



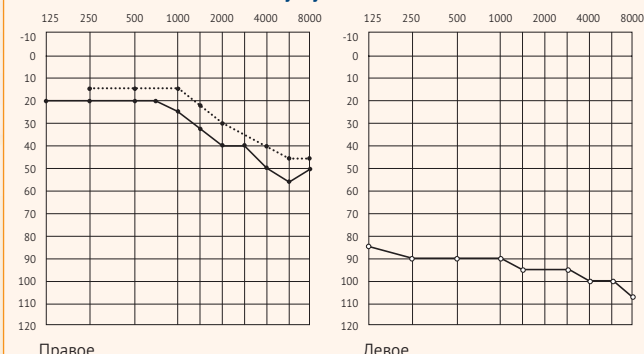
Источник: Euromax, 2017

Рисунок 2. Аудиограмма пациента с сенсоневральной тугоухостью слева, правое ухо в норме



Источник: Euromax, 2017

Рисунок 3. Аудиограмма пациента с двусторонней сенсоневральной тугоухостью



Источник: Euromax, 2017

НЕЙРОМУЛЬТИВИТ®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, № 20, № 60
пиридоксин + тиамин + цианокобаламин

КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В С НАПРАВЛЕННЫМ НЕЙРОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ¹



способ применения

по 1 таблетке 1-3 раза в сутки*

ПРИМЕНЯЕТСЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ*:

- полинейропатия различной этиологии
- межреберная невралгия
- невралгия тройничного нерва
- поясничный синдром
- шейный синдром
- плечелопаточный синдром
- люмбоишалгия
- корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

*Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата.

Список использованной литературы: 1. Елисеев Ю.В. Современные представления о лечении диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология, №5 – 2012. 2. Доскина Е.В. Диабетическая полинейропатия и B12-дефицитные состояния: основы патогенеза, пути лечения и профилактики // Фарматека, №20 – 2011.

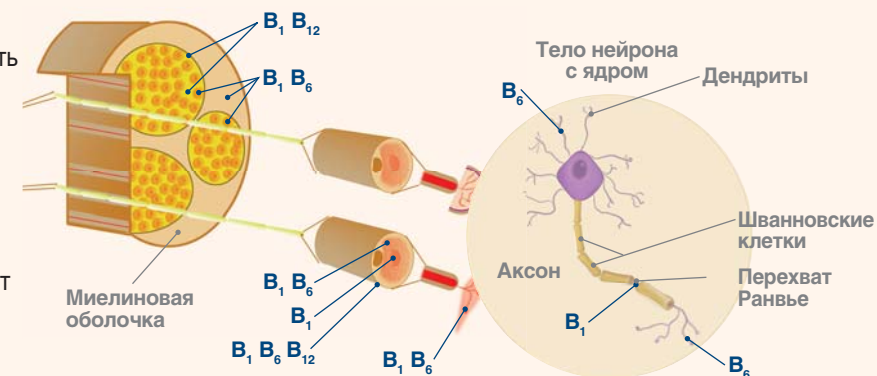
RUS-NEU-NMV-NON-08-2016-8

Держатель рег. уд.: ООО «ВАЛЕАНТ», 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5
Производитель: «Ланнахер Хайльмитель ГмбХ», Австрия

VALEANT
RUS-NEU-NMV-NON-03-2017-462

РОЛЬ НЕЙРОТРОПНЫХ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Витамины группы В назначают комплексно, что позволяет достигать наибольшего метаболического нейротропного эффекта⁶. Так, в терапевтической практике используют комбинацию тиамина (витамин B₁), пиридоксина (витамин B₆) и цианокобаламина (витамин B₁₂), которая обеспечивает коррекцию общего метаболизма и восстановление поврежденных нервов⁶⁻¹⁰.



Витамин B₁ (тиамин)⁷⁻¹⁰

- модулятор нервно-мышечной передачи
- обеспечивает аксональный транспорт (недостаток B₁ приводит к задержке проведения нервного импульса по пути слухового анализатора на уровне ствола головного мозга)
- участвует в энергетических процессах в нервных клетках, в цикле Кребса, в синтезе АТФ и в углеводном обмене
- способствует регенерации поврежденных нервных волокон и оказывает антиоксидантное действие

Витамин B₁₂ (цианокобаламин)⁷⁻⁹

- участвует в синтезе фосфолипидов, содержащих холин (лецитин, сфингомиелин)
- регулирует встраивание жирных кислот в липиды в нервных клетках

Витамин B₆ (пиридоксин)⁷⁻⁹

- кофактор более чем для 100 ферментов
- улучшает синаптическую передачу импульсов в вышележащие отделы слухового анализатора
- оказывает антиоксидантное действие
- защищает клеточные структуры от потенциально токсичных агентов
- участвует в синтезе катехоламинов, гистамина, ГАМК (нормализует микроциркуляцию, защищает нейроны мозга от ишемии; высокая плотность ГАМК-А-рецепторов отмечается в височных отделах коры головного мозга) и сфингозина, входящего в состав оболочки нерва
- регулирует метаболизм аминокислот, нормализует белковый и липидный обмен
- увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в обменных процессах нервной системы

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСА НЕЙРОТРОПНЫХ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В В ТЕРАПИИ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ

- Улучшение слуха на фоне курса комплексной терапии с витаминами группы В наблюдается в **97%** случаев^{11, 13, 14}.
- При добавлении к схеме лечения витаминов группы В прогрессирование потери слуха у пациентов в возрасте старше 50 лет развивается только в **2%** случаев¹¹ в сравнении с **9,5%** ухудшения слуха при лечении без витаминов группы В (в 5 раз чаще).
- У пациентов в возрасте до 50 лет в **50%** случаев возможно полное восстановление слуха после 2-месячного курса комплексной терапии с витаминами группы В¹².
- Улучшение слуха у пациентов в возрасте старше **50** лет на фоне комплексной терапии с витаминами группы В достигается чаще в **2** раза, чем на фоне терапии без витаминов группы В^{11, 15}.

1. Абдулкеримов Х.Т., Таваркиладзе Г.А., Цыганкова Е.Р., Бобошко М.Ю., Климанцев С.А. Сенсоневральная тугоухость. Клинические рекомендации / Под ред. Дайхес Н.А., Янов Ю.К. – Москва, Санкт-Петербург, 2014. 2. Оториноларингология. Клинические рекомендации / Под ред. Пальчуна В.Т., Крюкова А.И. – Москва: Гэотар-Медиа, 2014. 368 с. 3. Глухота и потеря слуха // Информационный бюллетень ВОЗ № 300, март 2015 г. 4. Морозова С.В. Нейросенсорная тугоухость: основные принципы диагностики и лечения // РМЖ, 2001, 15: 662. 5. Чистякова В.Р., Кошечкина Ю.Д. Возможности восстановления слуха в остром периоде нейросенсорной тугоухости в детском возрасте // Лечащий врач, 1999, 4: 16-18. 6. Корниенко А.М., Корниенко Р.А. Актуальность применения витаминно-минеральных комплексов в оториноларингологии // Российская оториноларингология, 2011, 5 (54): 184-188. 7. Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Белоусова Ю.Б., Лапина В.К., Петрова В.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. (Серия «Национальные руководства», тл. 37). 8. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминных препаратов в клинике внутренних болезней. МЗ РФ. Ведомости Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. 2001, 1 (5): 46-52. 9. Морозова Т.Е., Дурнецова О.С. Витамины группы В в клинической практике // Медицинский совет, 2014, № 18, С. 72-77. 10. Nutrition for Hearing Loss. 2017. Web: altMD.com. 11. Вишняков В.В., Корниенко А.М. Обоснование выбора нейротропных комплексов витаминов группы В при лечении нейросенсорной тугоухости // Пульмонология и оториноларингология, 2011, 4: 10-12. 12. Поладков В.И., Кастыро И.В. Эффективность препаратов комплексов витаминов группы В при лечении прогрессирующей хронической нейросенсорной тугоухости // Пульмонология и оториноларингология, 2012, 1: 46-48. 13. Панякина М.А., Овчинников А.Ю. Нейротропные комплексы витаминов группы В в лечении пациентов с возрастными изменениями слуха (презбикаузом) // Пульмонология и оториноларингология, 2012, 3: 46-50. 14. Севстишкин В.М., Славский А.Н., Пшонкина Д.М. Эффективность препаратов комплексов витаминов группы В при лечении пациентов с сенсоневральной тугоухостью // РМЖ, 2013, 33: 1694-1696. 15. Райцелис И.В., Шульга И.А. Применение комплексов витаминов группы В в целях шумовой ототоксикоза // Российская оториноларингология, 2012, 5 (60): 174-180.



№8 2017

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ ИНФЕКЦИИ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

В.М. СВИСТУШКИН, С.В. СТАРОСТИНА, Э.Е. АВETИСЯН, Л.В. СЕЛЕЗНЕВА

Возможности иммуностимулирующей терапии при респираторных инфекциях верхних дыхательных путей. 8

М.Л. ДЕРБЕНЕВА, А.Л. ГУСЕВА

Острый синусит в клинической амбулаторной практике: современные рекомендации по диагностике и лечению. 13

А.А. КРИВОПАЛОВ, С.В. РЯЗАНЦЕВ, В.А. ШАТАЛОВ, С.В. ШЕРВАШИДЗЕ

Острый ринит: новые возможности терапии. 18

Г.Н. НИКИФОРОВА, В.М. СВИСТУШКИН, Д.Б. БИДАНОВА, К.Б. ВОЛКОВА

Эффективность применения комплексных топических препаратов у пациентов с воспалительными заболеваниями глотки. 24

А.А. КРИВОПАЛОВ, Ю.К. ЯНОВ, И.И. ЧЕРНУШЕВИЧ, А.Ю. ЩЕРБУК, Ю.А. ЩЕРБУК, С.А. АРТЮШКИН, З.Н. ШАРДАНОВ, В.А. ШАТАЛОВ, С.В. ШЕРВАШИДЗЕ

Алгоритм оказания медицинской помощи пациентам с отогенными и риносинусогенными гнойно-воспалительными внутричерепными осложнениями. 29

А.И. КИРДЕЕВА, С.Я. КОСЯКОВ

Диагностический и терапевтический алгоритм для острого среднего отита. 32

О.А. ЕГОРОВА

Обоснованность выбора цефалоспоринов III поколения в терапии острого бактериального риносинусита. 38

Е.А. ШЕВЧИК, С.В. МОРОЗОВА

Роль топической терапии в лечении пациентов с острым риносинуситом. 45

С.В. РЯЗАНЦЕВ, Н.Н. ХАМГУШКЕЕВА, С.А. ЕРЕМИН

Антибактериальная терапия острого риносинусита препаратом цефдиторен. 50

■ ПРАКТИКА

С.В. РЯЗАНЦЕВ, К.И. САПОВА

Высокодозовые фторхинолоны в лечении острого синусита. 54

В.М. СВИСТУШКИН, Г.Н. НИКИФОРОВА, Е.И. ПЕТРОВА

Бактериальные инфекции лор-органов: деликатная терапия. 58

Г.Н. НИКИФОРОВА, А.Н. СЛАВСКИЙ, В.Ф. ГЕРГИЕВ

Эффективность комплексного лечения больных острой сенсоневральной тугоухостью. 64

В.М. СВИСТУШКИН, С.В. МОРОЗОВА, А.В. ЗОЛотова

Новые возможности этиопатогенетической терапии аллергического ринита. 68

А.А. КРИВОПАЛОВ, В.А. ШАТАЛОВ, С.В. ШЕРВАШИДЗЕ

Новые возможности местного этиотропного лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. 72

Н.Л. КУНЕЛЬСКАЯ, Е.С. ЯНЮШКИНА, Е.В. БАЙБАКОВА, М.А. ЧУГУНОВА, М.В. ТАРДОВ, З.О. ЗАОЕВА, Г.Н. ИЗOTOBA

Влияние экстракта листьев гинкго двулопастного EGb 761 в режиме монотерапии на субъективный ушной шум. 76

С.В. МОРОЗОВА, Л.А. ТОПОРКОВА

Практическая эффективность фитотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей. 80

К.В. ЕРЕМЕЕВА, Л.С. БУДЕЙКИНА

Особенности топической терапии острого среднего отита. 84

■ АЛЛЕРГИЯ

В.М. СВИСТУШКИН, Э.В. СИНЬКОВ

Эффективный контроль симптомов у пациентов с аллергическим ринитом. 88

Г.Н. НИКИФОРОВА, В.М. СВИСТУШКИН, А.Н. СЛАВСКИЙ, Д.М. ПШОНКИНА

Возможности использования современных антигистаминных препаратов в терапии больных аллергическим ринитом. 92

■ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

В.М. СВИСТУШКИН, С.В. СТАРОСТИНА, Е.Б. РАКУНОВА

Опыт хирургического лечения неспецифических гранулем гортани с применением высокоэнергетической техники. 100

В.М. СВИСТУШКИН, Н.Д. ЧУЧУЕВА

Применение метода узкоспектральной эндоскопии в диагностике злокачественных заболеваний гортани. Обзор литературы и клинические наблюдения. 104

В.М. СВИСТУШКИН, С.В. СТАРОСТИНА, Л.В. СЕЛЕЗНЕВА

Опыт экспериментальных исследований в пластике дефектов гортани и трахеи (литературный обзор и собственный опыт). 108

■ ШКОЛА ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГА

В.В. ШИЛЕНКОВА

Медикаментозный ринит. Вопросы и ответы. 112

В.И. ДОЦЕНКО, В.И. УСАЧЕВ, С.В. МОРОЗОВА, М.А. СКЕДИНА

Современные алгоритмы стабилметрической диагностики постуральных нарушений в клинической практике. 116

В.П. СОБОЛЕВ, Е.И. ПЕТРОВА

Современные возможности выбора препаратов для этиотропной терапии среднетяжелых и тяжелых форм бактериального риносинусита. 124

П.А. КОЧЕТКОВ, Е.И. ФАТЬЯНОВА

Острый риносинусит: современные подходы к диагностике и лечению. 130



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»


Главный редактор номера: В.М. СВИСТУШКИН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой
Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Богачев В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ
Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института
Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО
Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии
Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Маев И.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ
Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)
Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург
Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии
Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ
Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ
Русakov И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии
Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования
Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ
Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова
Явелов И.С., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Наталия Марченко, Юлия Чередниченко
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Папилов, Светлана Шведова
Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).
Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.
ISSN 2079-701X
Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.
Номер подписан в печать 12 апреля 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указываются ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



Уважаемый читатель!

Вновь перед вами очередной тематический номер журнала, посвященный проблемам оториноларингологии. Влияние весны нашло отражение в материалах данного выпуска. Не за горами первый период цветения деревьев и кустарников, определяющий возникновение или обострение сезонного аллергического ринита, или, по современной классификации, интермиттирующего аллергического ринита. В этой связи традиционно вызывает интерес проблема диагностики, адекватного лечения больных данным заболеванием. На страницах журнала вы найдете современные представления о консервативных и хирургических методах лечения больных, страдающих той или иной формой аллергического воспаления, о том, кто должен заниматься этой проблемой, а также о последовательности того или иного способа и метода лечения.

Учитывая сезонные колебания погоды, по-прежнему актуальным является вопрос острых респираторных заболеваний. Эпидсезон 2016/17 г. близится к завершению, но успокаиваться пока рано. Уровень острых вирусных заболеваний органов респираторного тракта за последние недели марта – начало апреля не только не снизился, но и несколько увеличился. Это определяет актуальность правильной диагностики вирусного или бактериального воспаления, своевременного адекватного назначения базисной противовирусной терапии, определения показаний к системному антибактериальному лечению, необходимости использования патогенетических и симптоматических средств. Данные вопросы важны еще и потому, что наши современные знания неразрывно связывают в единое целое ОРЗ и воспаление пазух носа. Как уже не раз говорилось, объективными методами доказано наличие острого синусита практически при каждом ОРЗ. В большинстве своем такое воспаление имеет вирусный характер и не требует использования системных антибиотиков. О принципах лечения острого синусита, показаниях к конкретному виду этиотропного воздействия, месте топических и фитопрепаратов, других современных способах лечения пойдет речь в этом номере журнала.

Говоря о проблемах оториноларингологии, нельзя обойти вопросы ведения больных заболеваниями наружного, среднего и внутреннего уха. Различные аспекты диагностики и лечения, в частности при патологии наружного слухового прохода, кохлео-вестибулярных проявлениях, рассматривают авторы в статьях.

Традиционным является раздел, посвященный хирургическому направлению в нашей специальности. В представленных материалах обобщен обширный опыт применения современных высокотехнологичных методов воздействия, имеющий существенное, а порой и приоритетное значение для отечественной оториноларингологии.

Эти и многие другие вопросы читатель найдет в данном номере журнала.

Как всегда, авторы выпуска надеются на востребованность опубликованных материалов, заинтересованность врачей разных специальностей, всех, кто желает расширить свой медицинский кругозор.

**Заведующий кафедрой и директор
Клиники болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,
главный внештатный специалист-оториноларинголог ЦФО РФ
профессор В.М. Свистушкин**

НОВЫЙ ПОРЯДОК ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ НЕГАТИВНУЮ РЕАКЦИЮ ГРАЖДАН

Изменения, которые могут быть внесены в первый этап прохождения диспансеризации, будут в целом положительно восприняты населением России, однако вначале может последовать негативная реакция на исключение из диспансеризации таких исследований, как общий анализ крови, мочи, а также УЗИ органов брюшной полости. Минздрав предлагает с 1 января 2018 г. убрать из диспансеризации общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи и УЗИ органов брюшной полости и таза. В Минздраве подчеркнули, что исключаемые методы использовались главным образом для привлечения населения к прохождению диспансеризации и формирования стереотипа необходимости регулярного обследования. «Безусловно, что исключение методов первого этапа, а также необходимость проведения маммографии и анализа на скрытую кровь в каловых массах могут негативно повлиять на отклик населения. Однако при адекватном и внятном разъяснении со стороны профессионального сообщества и СМИ эта проблема может быть минимизирована», – подчеркивают в ведомстве. В Минздраве добавили, что диспансеризация не подменяет текущую работу участкового терапевта, а является ее дополнением. «В случае наличия обоснованных подозрений участковый терапевт должен направить гражданина, пришедшего к нему на прием в рамках диспансеризации, на дополнительное обследование, включая анализы крови, мочи, УЗИ брюшной полости и малого таза или другие необходимые методы исследования», – отметили в ведомстве. Фонд «Здоровье» раскритиковал новые положения диспансеризации, опубликованные Минздравом. В частности, специалисты фонда выразили несогласие с доводами ведомства о том, что исключенные из первого этапа диспансеризации анализы и процедуры затратны, малоинформативны и несут риски для здоровья пациента.



БЕСПЛАТНЫЕ ЛЕКАРСТВА ПРИВЯЖУТ К ДИАГНОЗУ

Наличие или отсутствие инвалидности не будет влиять на доступ к льготным медикаментам. Минздрав РФ обсуждает возможность привязать льготные лекарства к диагнозу пациента, а не к инвалидности. Об этом сообщил замминистра здравоохранения РФ Татьяна Яковлева.

«Вопрос привязки лекарственного обеспечения в регионе к диагнозу пациента, а не к инвалидности и льготам сейчас прорабатывается в Минздраве», – сказала она. Ранее на круглом столе в Госдуме председатель комитета по охране здоровья Дмитрий Морозов выступил за обеспечение граждан лекарствами по нуждаемости, а не по факту получения ими льгот по инвалидности.

В ходе обсуждения этой проблемы в Госдуме некоторые эксперты отмечали, что по ряду заболеваний (например, болезнь Крона) пациент, в соответствии с действующим законодательством, не может получить лекарства бесплатно раньше, чем это заболевание фактически приведет к инвалидности пациента. При этом, указывали эксперты, цены на лекарства при некоторых диагнозах могут варьироваться от 10 тыс. руб. в месяц до нескольких сотен тысяч.



РОССИЙСКИЕ УЧЕНЫЕ ПРЕДЛОЖИЛИ НОВОЕ СРЕДСТВО ПРОТИВ ГРИППА

Ученые Томского политехнического университета совместно с коллегами из Санкт-Петербурга и Лондона опубликовали научную статью, в которой представили новый метод борьбы с вирусом гриппа А/Н1N1. Полученные результаты могут быть использованы для разработки новых систем доставки противовирусных препаратов, которые помогут эффективнее бороться с различными типами гриппа.

Исследование провели ученые Лаборатории новых лекарственных форм Центра RASA на базе Томского политехнического университета, Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательского института гриппа Минздрава России в Санкт-Петербурге и Школы инженерных наук и материаловедения Лондонского университета королевы Марии. Участие в разработке технологии также принимают ученые Института детской гематологии и трансплантологии имени Раисы Горбачевой.

Новый метод борьбы с вирусом А/Н1N1 заключается в том, чтобы не искать новые вакцины от гриппа, а «научить» иммунитет пациента быстрее вырабатывать собственные интерфероны – белки, благодаря которым наш организм становится невосприимчивым к вирусу. Ученые Лаборатории новых лекарственных форм Центра RASA при ТПУ предлагают активировать иммунную систему клеток организма с помощью сферических гибридных микроконтейнеров, в которых содержатся антивирусные РНК (рибонуклеиновые кислоты).

«Мы использовали малые интерферирующие РНК, которые взаимодействуют с матричной РНК вируса гриппа. Это приводит к деградации «вирусной» РНК, предотвращая ее трансляцию на рибосомах в кодируемый ею белок, что способствует снижению экспрессии вирусного гена», – отмечает один из главных авторов статьи Александр Тимин, младший научный сотрудник лаборатории новых лекарственных форм Центра RASA при ТПУ.

Доставка микроконтейнеров, содержащих малые интерферирующие РНК (миРНК), осуществляется в организм пациента респираторно – через носовые пазухи. В полости носовых пазух микроконтейнер деградирует и высвобождает миРНК в клетки, которые при заражении организма вирусом выделяют мало интерферонов.

Достигая нужной клетки – клетки-мишени, микроконтейнер разлагается, высвобождая антивирусные миРНК. В результате трансфекции, то есть введения в клетку генетического материала, происходит блокировка вирусного генома, что приводит к снижению репродукции вируса гриппа.

Впервые разработан подход эффективной доставки матричной РНК путем инкапсулирования в новые гибридные микроносители, которые получают с помощью комбинации послойного метода и золь-гель-химии. Полученные гибридные носители обладают несколькими преимуществами: низкой токсичностью, эффективной внутриклеточной доставкой и защитой миРНК от преждевременной деградации до достижения клеток-мишеней.



ФАГОТЕРАПИЯ СПРАВИЛАСЬ С СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКОЙ

Фаготерапия очень эффективна при лечении упорных хронических инфекций дыхательных путей, вызванных штаммами *Pseudomonas aeruginosa* – бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Ученые из Университета Ливерпуля (University of Liverpool) впервые показали, что фаги способны убивать синегнойную палочку при длительном инфицировании легких, например при муковисцидозе. Из-за антимикробной резистентности хронические легочные инфекции, вызванные бактерией *Pseudomonas aeruginosa*, все труднее поддаются лечению. Ограниченные альтернативные терапевтические возможности привели ученых к возобновлению интереса к фаготерапии. Недавно ВОЗ определила *Pseudomonas aeruginosa* в качестве одного из ключевых возбудителей, против которого существует острая необходимость разработки новых методов лечения. Это новое исследование дает ценные доклинические доказательства того, что фаготерапия является жизнеспособным и весьма перспективным вариантом.



ПНЕВМОКОККОВАЯ ВАКЦИНА СНИЗИЛА ЧИСЛО БАКТЕРИЕМИЙ У ДЕТЕЙ НА 95%

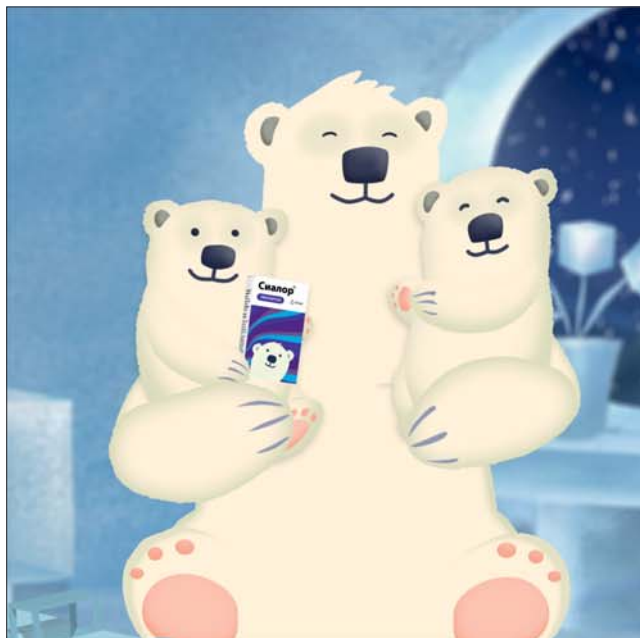
Вместо быстро сдающей свои позиции пневмококковой инфекции на первый план у детей выходят другие причины бактериемии.

Использование 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (PCV13) на 95% снижает бактериемию пневмококка у детей. Таковы результаты исследования американских ученых, оценивавших причины бактериемии у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет.

Доктор Тара Гринхоу (Tara Greenhow) из Kaiser Permanente Northern California и ее коллеги оценивали три временных промежутка: до введения 7-валентной пневмококковой вакцины (PCV7), промежуток от введения PCV7 до появления PCV13 и, наконец, после внедрения в клиническую практику PCV13. Выяснилось, что, например, пневмококковые карбункулы после появления в арсенале педиатров PCV13 стали встречаться на 95,3% реже (74,5 на 100 тыс. детей в год в первом изучаемом периоде, 10 – во втором и 3,5 – в третьем).

При этом на первый план вышли другие инфекции, прежде всего кишечная палочка, сальмонелла и золотистый стафилококк. В третьем изучаемом периоде, то есть после внедрения PCV13, в крови детей фиксировался 21 патоген, из которых на три перечисленных возбудителя пришлось 77% случаев.

76% бактериемий в постPCV13-периоде распределились следующим образом: 34% – на инфекции мочевыводящих путей, 17% – на гастроэнтериты, 8% – на пневмонии, еще 8% – на остеомиелиты, 6% – на инфекции кожи и подкожной клетчатки, 3% – на прочее. У детей от 3 до 11 месяцев самой частой причиной бактериемии оказалась кишечная палочка, в 93% случаев источником бактериемии становились мочевыводящие пути. Такое перераспределение возбудителей в педиатрической практике необходимо учитывать, подчеркивает доктор Гринхоу. Это может сказаться как на диагностическом поиске, так и на подборе антибактериальных препаратов.



Сиалор®

ПРОТАРГОЛ

Сиалор® (протаргол) включает в себя: таблетку для приготовления раствора, растворитель, флакон с крышкой-пипеткой или насадкой-распылителем.

- Антибактериальные свойства
- Удобная форма выпуска
- Срок хранения 2 года*



ТУ 9158-025-47509455-2013

Способ применения**



*в неразведенном виде
**инструкция по применению

www.sialor.ru



ЗАО «ПФК Обновление»
Россия, г. Новосибирск
Тел./факс: 8 (800) 200-0995

Реклама. Гигиеническое средство. Не является лекарством

ТОНЗИЛЛЭКТОМИЯ УСТРАНЯЕТ СИНДРОМ ДЕТСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ

Гипертрофия язычных миндалин является общепризнанной причиной синдрома обструктивного апноэ и обструкции дыхательных путей у детей. Несколько исследований предположили, что тонзиллэктомия может быть эффективным методом решения этой проблемы. Доктор Вэй Чунг Хсу (Wei-Chung Hsu) из Национального тайваньского университетского госпиталя (National Taiwan University Hospital in Taipei) в Тайбэе и его коллеги провели ретроспективный метаанализ случаев заболевания у 73 пациентов.

После проведенной операции отмечалось среднее улучшение индекса апноэ и гипопноэ (ИАГ): во всех четырех исследованиях частота приступов апноэ и гипопноэ за 1 час сна была сокращена до 8,9 приступа, а минимальное насыщение кислородом увеличилось на 6%. Были и послеоперационные осложнения: у трех пациентов – обструкция дыхательных путей, вызванных отеком языка (успешно лечится с помощью кислородной терапии и кортикостероидов), у одного пациента – послеоперационное кровотечение, которое требовало повторной операции, и еще у одного – пневмония.

«С клинической точки зрения это исследование подтверждает благотворное влияние тонзиллэктомии при лечении обструктивного апноэ у детей, вызванного гипертрофией язычной миндалины, и врачи могут считать это стратегией лечения у таких пациентов, – заключают ученые. – Тем не менее в большинстве случаев не удается достичь полного разрешения проблемы». По мнению педиатра Стейси Ишман (Stacey Ishman) из Детской больницы Цинциннати Медицинского центра в Огайо (Cincinnati Children's Hospital Medical Center in Ohio), у детей с обструктивным апноэ и увеличенными язычными миндалинами их удаление является выходом из положения. «Шансы на успех составляют 50%, и это разумный вариант для детей с гипертрофией язычных миндалин, которые уже потерпели неудачу в аденоидотомии», – говорит Стейси Ишман.



ПРОБИОТИКИ ПОМОГАЮТ В БОРЬБЕ С СЕЗОННОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

По мнению группы ученых из Флориды, побороть симптоматику сезонной аллергии можно в том случае, если регулярно употреблять пробиотики. Для этого нужно использовать специальные комбинации, которые подбираются индивидуально.

В результате последних проведенных исследований было установлено, что наиболее эффективной комбинацией является смесь лактобацилл и бифидобактерий. В практической части эксперимента приняло участие больше 173 добровольцев, которые страдают от сезонных аллергических реакций. Все участники были разделены на две группы. Первой давали комбинацию из вышеуказанных пробиотиков, а вторые получали плацебо. Эксперимент длился в течение 8 недель. Было установлено, что люди из первой группы начали чувствовать себя гораздо лучше. Следует отметить и то, что микрофлора желудка не изменилась. Теперь ученым предстоит выяснить, как именно действуют пробиотики при конкретном случае аллергии.



ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ ДОЛЖНА ПРОВОДИТЬСЯ ТРИ ГОДА

Действие двухлетнего курса сублингвальной иммунотерапии почти не отличается от эффекта плацебо.

Британские исследователи совместно с коллегами из США выяснили, что эффект двухлетнего курса сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) практически соответствует применению плацебо. Исследование показало, что пациентам, страдающим от умеренного и тяжелого сезонного аллергического ринита, необходима более продолжительная иммунотерапия.

Подкожная иммунотерапия (ПКИТ) и СЛИТ представляют собой методы лечения аллергического ринита, причем ПКИТ уже зарекомендовала себя как высокоэффективный метод, а СЛИТ является более новой альтернативой. Было показано, что трехлетний курс лечения любым из этих методов изменяет течение болезни и способствует долговременному ослаблению симптомов ринита (на несколько лет после прекращения лечения). Однако такое длительное лечение является дорогим и не слишком удобным для пациента, поэтому авторы статьи разработали рандомизированное двойное слепое исследование с плацебо-контролем, изучающее влияние двухлетнего курса СЛИТ на течение аллергического ринита.

В исследовании приняли участие 106 человек. Исследователи случайным образом распределили пациентов по трем группам. В первой пациенты получали СЛИТ-таблетки и плацебо-инъекции, во второй – плацебо-таблетки и ПКИТ-инъекции, в третьей – плацебо-таблетки и плацебо-инъекции. Исследование проходило с 2011 по 2015 г., при этом оценивалось уменьшение симптомов аллергии через год после окончания СЛИТ. Результат лечения определяли с помощью опросника, в котором пациенты должны были оценить свое состояние по шкале общих назальных симптомов (ШОНС). Согласно ШОНС, 0 баллов – это отсутствие симптомов ринита, 12 баллов – симптомы максимальной интенсивности. Баллы от 7 до 12 рассматривались как индикаторы среднего и тяжелого ринита. Главной задачей исследования было сравнение группы пациентов, получавших СЛИТ, и группы пациентов, получавших плацебо. Группа пациентов, получавших ПКИТ, была использована в качестве положительного контроля. Через год после окончания лечения средний балл по ШОНС в группе пациентов, получавших СЛИТ, составил 4,73, а в группе пациентов, получавших плацебо, – 4,81.

Достоверной разницы между этими двумя группами выявлено не было.

«Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что два года не достаточно для того, чтобы СЛИТ индуцировала долговременный клинический эффект, – пишет доктор Линда Кокс (Linda S. Cox) из Медицинской школы Миллера при Университете Майами (University of Miami Miller School of Medicine) в сопутствующем комментарии к статье. – Кроме того, полученные результаты подтверждают правильность руководства по клинической практике, в которых рекомендуется проводить СЛИТ по меньшей мере в течение трех лет».

В дальнейшем ученые планируют провести клинические исследования, позволяющие непосредственно сравнить действие СЛИТ и ПКИТ.





CHRU/CHFLX/0003/16b



НОВИНКА!

ФЛИКСОНАЗЕ®

**ПЕРВЫЙ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫЙ
ГКС СПРЕЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
АЛЛЕРГИИ¹**



**При одном применении в сутки устраняет все симптомы
аллергического ринита (назальные и глазные):²,³**

- Заложенность носа
- Чихание
- Зуд в глазах⁴
- Насморк
- Зуд в носу
- Слезотечение



**Положительный профиль безопасности: абсолютная
пероральная биодоступность менее 1%**



Разрешен к применению детям с 4х лет

АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, +7 (495) 777-98-50

¹В классе безрецептурных кортикостероидов для интраназального применения; ГРЛС, 2016 год. ²Инструкция по медицинскому применению препарата, РУ ПН015682/01 от 08.04.2009. ³Аллергология и иммунология: национальное руководство/ под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной, 2009, с 396-406. ⁴Типичный глазной симптом, связанный с аллергическим ринитом

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

В статье кратко изложены механизмы воздействия бактериальных лизатов на иммунную систему. На примере препарата Исмиген® (поливалентный механический бактериальный лизат (ПМБЛ)) приведена доказательная база возможных механизмов коррекции иммунной системы при респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей (ВДП), а также анализ данных клинической эффективности препарата.

Ключевые слова: заболевания ВДП, иммуностимулирующая терапия, бактериальные лизаты.

V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., S.V. STAROSTINA, MD, Prof., E.E. AVETISYAN, L.V. SELEZNEVA

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

POSSIBILITIES OF IMMUNOSTIMULATING THERAPY IN RESPIRATORY INFECTIONS OF UPPER RESPIRATORY TRACTS

The article summarizes the action mechanisms of bacterial lysates of the immune system. On the example of Ismigen shown evidence based possible correction mechanisms of the immune system in inflammatory diseases of the upper respiratory tract by bacterial lysates.

Keywords: URT diseases, immunostimulatory therapy, bacterial lysates.

Инфекции ВДП являются одним из основных источников заболеваемости, смертности и экономических затрат по всему миру, несмотря на достижения современной медицины. На 1 000 зарегистрированных пациентов, консультируемых врачами общей практики, 300–400 случаев ежегодно приходится на респираторные инфекции ВДП, проявляющие себя симптомами острого инфекционного насморка, острого фарингита, ангины, острого ларингита, как в виде самостоятельных нозологических форм, так и в том или ином сочетании: острый ларингофарингит, острый назофарингит и т. д. [1, 2].

Респираторные инфекции и заболевания ВДП традиционно занимают одно из лидирующих мест в общей картине заболеваемости как детей, так и взрослых и являются одним из наиболее частых показаний к назначению антибактериальных препаратов. ОРВИ является самым распространенным инфекционным заболеванием в развитых странах, в среднем за год взрослый болеет ОРВИ не реже 2–3 раз, а ребенок – 6–10 раз в год [2].

Учитывая вышеперечисленные факты, а также растущую резистентность к антибиотикам, рациональным представляется рассмотреть новое направление для терапии и профилактики инфекций респираторных путей – иммуностимулирующие препараты, в частности, бактериальные лизаты, увеличивающие продукцию специфических антител и стимулирующие неспецифические факторы защиты. Бактериальные лизаты представляют собой группу препаратов, усиливающих иммунный ответ в условиях ослабленной иммунной системы, и показаны пациентам с острыми респираторными инфекциями при затяжном течении, рецидивирующими хроническими

респираторными инфекциями и часто болеющим. Наибольший интерес среди иммуностимулирующих препаратов вызывают лизаты бактерий. История применения этой группы препаратов начинается в 70-х гг. XX в. [3].

В ответ на внедрение инфекционного агента слизистая оболочка ВДП отвечает формированием защитно-приспособительной реакции – воспалительного процесса, включающего ряд механизмов: усиление кровотока, изменение проницаемости сосудистой стенки, повышение активности макрофагов и полиморфноядерных клеточных элементов. Макрофаги, выделяя цитокины – медиаторы воспаления, вызывают через цепь промежуточных реакций повышение уровня Т-лимфоцитов. Воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, особенно вирусной этиологии, приводит к повреждению мукоцилиарного транспорта и нарушению вентиляции околоносовых пазух, повышению вязкости и инфицированию слизи и, как следствие, формированию гнойного полисинусита [4].

Любая бактерия имеет определенную биологическую структуру, заключенную в оболочку, процесс разрушения которой называется лизисом. Лизаты бактерий получают путем механического или химического лизиса с последующей лиофилизацией (высушиванием) и смешиванием в заданных пропорциях. Химический лизис основан на разрушении клеточной стенки химическим веществом и денатурации клеточных структур, что приводит к резкому снижению иммуногенности препарата. Механический способ получения бактериального лизата заключается в разрушении клеточной стенки при помощи высокого давления с сохранением крупнодисперсных антигенов и не уменьшает высокий иммуногенный потенциал препарата.

Длительное изучение свойств и механизма действия лизатов бактерий подтверждает их иммуностропный эффект и показывает отсутствие формирования стойкого иммунитета, поэтому более правильно называть эти лекарственные средства бактериальными иммуномодуляторами [3].

Последние исследования зарубежных коллег подтвердили стимулирующее действие поливалентных бактериальных лизатов (ПБЛ) как на гуморальные, так и на клеточные иммунные системы, активацию рецепторов интерлейкина (ИЛ)-2 (IL-2R α) на различных подтипах лимфоцитов (В, CD4+ и CD8+-Т-клеток), участвующих в гуморальной и клеточной иммунных реакциях [1]. Кроме того, пероральное введение ПМБЛ привело к значительному повышению индукции синтеза цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона- γ) в иммунокомпетентных клетках, которые иницируют и регулируют иммунный ответ [5]. Было также доказано, что пероральное применение ПБЛ значительно стимулировало продукцию CD4+- и CD8+-Т-клеток, специфических подтипов В-клеток, так называемых В-лимфоцитов памяти (CD24+/-CD27+-клетки), ИЛ-2-рецептор экспрессирующих лимфоцитов (CD25+-клетки) [5–8]. Недавние исследования на лабораторных животных предоставили доказательства, что пероральное введение ПБЛ приводит к уменьшению аллергического воспаления дыхательных путей [9]. У пациентов, принимающих ПБЛ, наблюдалось уменьшение частоты заболеваемости инфекциями ВДП в краткосрочном и долгосрочном периодах наблюдений. Предполагаемым механизмом является потенцирование антитело-опосредуемого пути иммунного ответа [1, 10–12].

О. Zagolski и соавт. в свое исследование включили 150 пациентов с аэробной факультативно-патогенной грамположительной микрофлорой носа и глотки, которых разделили на 3 группы: в первой группе лечение проводилось ПМБЛ, во второй – аутовакциной, в третьей лечение не проводилось (контрольная группа). Результаты показали, что уровень контаминации у пневмококк-колонизированных пациентов был достоверно меньше в первой и второй группах ($p < 0,001$). Уменьшение титра β -гемолитических стрептококков после лечения аутовакциной было статистически значимым ($p < 0,01$) и незначимым после применения ПМБЛ. Значительное снижение титра гемофильной палочки было отмечено в группе ПМБЛ ($p < 0,01$). Метициллин-устойчивый золотистый стафилококк не реагировал как на ПМБЛ, так и на аутовакцину [13].

Результаты сравнительного исследования по изучению эффективности и переносимости ПМБЛ и БЛ, изготовленного химическим способом, у 120 детей в возрасте 4–9 лет с рецидивирующими респираторными инфекциями (РРИ) позволили сделать вывод об эффективности, высокой безопасности изучаемых лекарственных средств и хорошей их переносимости [14].

Согласно дизайну исследования, дети были разделены на 3 группы по 40 человек: 1-я группа получала ПМБЛ, 2-я – химический бактериальный лизат, 3-я не получала

бактериальные лизаты (контрольная группа). Исследование проводилось в течение 8 месяцев (3 месяца дети получали терапию бактериальными лизатами в соответствии со стандартной схемой, 5 месяцев велось последующее наблюдение). Родители вели дневники и фиксировали нежелательные эффекты. За 3 месяца лечения не было отмечено эпизодов инфекций: в 1-й группе – у 67,5% детей, во 2-й группе – у 37,5% и в 3-й группе – у 22,5%; в течение 5 последующих месяцев после терапии данная тенденция сохранялась: отсутствие эпизодов инфекции отмечалось у 27,5% детей в группе ПМБЛ, 15% – в группе химического лизата и 5% – в контрольной группе ($p < 0,05$). Следует отметить, что на фоне терапии ПМБЛ как в течение лечения, так и при последующем наблюдении частота инфекционных эпизодов была почти в два раза ниже, чем на фоне терапии химическим лизатом ($p < 0,016$).

Продолжительность инфекционных эпизодов в группе ПМБЛ была значимо ниже по сравнению с другими группами, и в этом случае различия были статистически достоверны ($p < 0,016$) (рис. 1).

Назначение ПМБЛ позволило уменьшить назначение комплексной терапии, включающей антибиотики, антипиретики и жаропонижающие средства, что в два раза превосходило результат, полученный в группе химического лизата ($p < 0,016$) (рис. 2).

Рисунок 1. Влияние терапии с применением ПМБЛ на продолжительность инфекционных заболеваний ВДП у детей по сравнению с контрольной группой и группой, принимавшей химический лизат

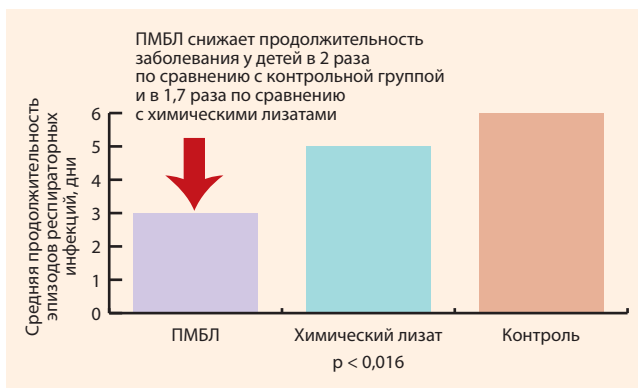


Рисунок 2. Среднее количество эпизодов респираторных инфекций с применением антибиотиков/антипиретиков/противовоспалительных препаратов

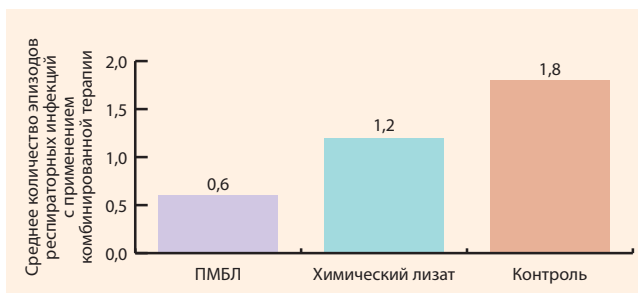
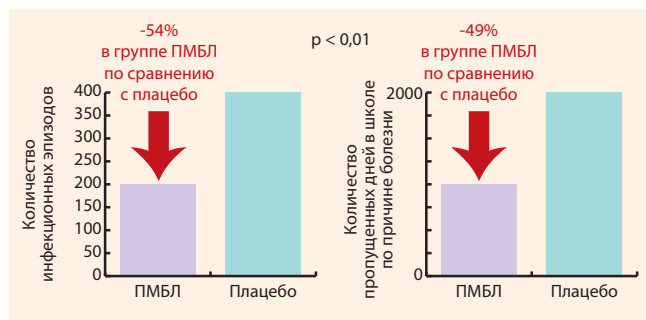


Рисунок 3. Влияние терапии с применением ПМБЛ на количество пропущенных дней в школе и частоту РРИ ВДП



Все дети подверглись исследованию в один и тот же период, что позволило исключить фактор сезонности. Особо было отмечено, что в группе контроля значения анализируемых показателей оставались практически на исходном уровне [14].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, Aksic O.T. et al. (16), оценивалась клиническая эффективность бактериальных лизатов в подгруппе из 180 школьников от 5 до 10 лет с рецидивирующими респираторными заболеваниями ВДП, среди которых были выделены отиты, ларингиты, синуситы и тонзиллофарингиты. Клиническая оценка проводилась в период постлечебного наблюдения. Две группы (принимавшие ПМБЛ и плацебо-группа) проходили лечение в соответствии со стандартной схемой.

Результаты показали, что лечение с применением бактериальных лизатов существенно уменьшило общее число инфекционных заболеваний среди детей (-54% по сравнению с плацебо): 374 случая заболевания в плацебо-группе и 169 случаев среди пациентов, принимавших ПМБЛ ($p < 0,01$).

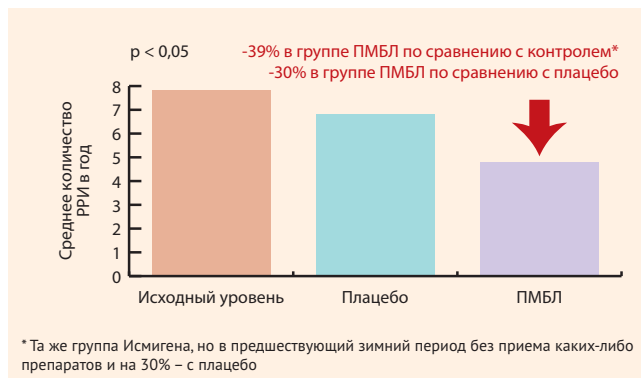
В данном исследовании оценивалось также количество пропущенных дней в школе по причине болезни. В плацебо-группе общее число пропущенных дней составило 1 452, в то время как в группе принимавших ПМБЛ – 728 дней. Таким образом, после приема ПМБЛ на 49% сократилось количество школьных дней, пропущенных детьми с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей ($p < 0,01$) (рис. 3) [16].

Анализ результатов контролируемого рандомизированного клинического исследования, проведенного F. Rosaschino и L. Cattaneo (2004) у 89 детей с РРИ, показал, что применение поливалентного механического бактериального лизата способствовало значительному сокращению РРИ по сравнению с плацебо-группой и группой контроля, не принимавшей каких-либо препаратов за предыдущий зимний период. При этом было отмечено, что благодаря использованию препарата частота инфекций органов дыхания у детей снижалась на 39% по сравнению с контрольной группой и на 30% по сравнению с группой, принимавшей плацебо ($p < 0,05$) (рис. 4) [17].

В России ПМБЛ представлен препаратом Исмиген®, который представляет собой поливалентный антигенный комплекс, включающий полученные путем механического воздействия лизаты наиболее часто встречающихся возбудителей респираторных инфекций, обладает неспецифическим иммуностимулирующим и специфическим вакцинирующим действием. Препарат действует на различные звенья иммунитета: стимулирует как местный клеточный и гуморальный, так и системный иммунные ответы. Активирует фагоцитоз, увеличивает количество лизоцима в слюне, способствует увеличению количества иммунокомпетентных клеток. Повышает функциональную и метаболическую активность макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов. Активирует процессы перекисного окисления и экспрессию молекул адгезии на макрофагально-моноцитарных клетках и гранулоцитах LEA-1, MAC-1, p-150, что обеспечивает кооперацию с Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками и способствует уничтожению инфекционных агентов. Стимулирует секрецию макрофагально-моноцитарными клетками простагландина E2, активирует естественные киллеры; стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов – интерлейкина ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона- γ , фактора некроза опухоли альфа; угнетает синтез ИЛ-4, ИЛ-12; повышает концентрацию секреторного иммуноглобулина IgA в слюне, сывороточных IgA, IgG, IgM; уменьшает концентрацию сывороточного IgE [18].

Препарат начинает действовать на уровне слизистой оболочки полости рта. Его действие начинается с распознавания дендритными клетками антигенов, содержащихся в лизатах, с последующим их захватом. После созревания дендритные клетки мигрируют к лимфатическим узлам и действуют как клетки, представляющие антигены к Т- и В-клеткам. Затем Т-клетки дифференцируются в Т-хелперы, индуцирующие созревание и пролиферацию В-клеток в плазмocyты, способные секретировать специфические иммуноглобулины (Ig). В результате образуются антитела, обеспечивающие опсониза-

Рисунок 4. Влияние терапии с применением ПМБЛ на уровень РРИ по сравнению с плацебо и контролем (та же группа, получавшая ПМБЛ, но в предшествующий зимний период)



* Та же группа Исмигена, но в предшествующий зимний период без приема каких-либо препаратов и на 30% – с плацебо

цию патогенных микроорганизмов, т. е. уничтожение живых микробов, в т.ч. устойчивых к антибиотикам. Следующий этап – фагоцитоз бактерий гранулоцитами благодаря опсонизирующим Ig и уничтожение зараженных вирусом клеток NK-клетками. Кроме того, происходит усиление секреции поликлонального IgA на уровне слизистых оболочек верхних и нижних дыхательных путей. Таким образом, Исмиген® обладает способностью эффективно стимулировать как врожденный (благодаря стимуляции и созреванию дендритных клеток, естественных клеток-киллеров и гранулоцитов), так и адаптивный (благодаря специфической стимуляции Т- и В-лимфоцитов и секреции необходимых антител) иммунитет [17, 18].

В состав Исмигена входят лиофилизированные бактериальные лизаты – 50 мг, в том числе активный компонент: лизаты бактерий *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* (типов – TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ 24), *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae b*, *Neisseria catarrhalis* – 7,0 мг, а также вспомогательное вещество глицин – 43 мг.

Показаниями для приема Исмигена являются острые и подострые инфекции верхних и нижних дыхательных путей (риниты, синуситы, фарингиты, тонзиллиты, ларингиты, отиты и бронхиты) и хронические рецидивирующие инфекции дыхательных путей. Кратность приема препарата – 1 р/сут сублингвально. Всасывание препарата в ротовой полости приводит к поступлению компонентов непосредственно в кровь, без прохождения через печень, что также способствует быстрому иммунному ответу. Длительность курса лечения должна составлять не менее 10 дней. При хронических рецидивирующих инфекциях – 3 цикла приема препарата по 10 дней с 20-дневным перерывом. С профилактической целью назначают курсы лечения 1–2 раза в год. Применение препарата Исмиген® разрешено для детей старше 3 лет. Суточная дозировка независимо от возраста – 1 таблетка в сутки. Если в какой-то из дней пропущен прием препарата, на следующий день удваивать дозу не нужно.

Отечественные авторы описывают данные сравнительного рандомизированного проспективного когортного многоцентрового исследования по оценке терапевтического и профилактического действия препарата Исмиген® в период эпидемиологического сезона ОРВИ у 100 пациентов с обострением хронического тонзиллофарингита (ХТФ) и хронического риносинусита (ХРС) в возрасте от 15 до 81 года. Исследование проведено на базах кафедры болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (проф. В.М. Свистушкин и соавт.) и ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» (проф. С.В. Рязанцев и соавт.).

Согласно дизайну исследования, пациенты с ХРС и ХТФ были рандомизированы на группы контроля, получавшие стандартную терапию данных заболеваний, и исследуемые группы, которые получали Исмиген® в дополнение к

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



* 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.



стандартной терапии. Исмиген® назначали в строгом соответствии с официальными рекомендациями по режиму дозирования: по 1 таблетке в сутки сублингвально натошак, ежедневно в течение 10 дней, всего три 10-дневных цикла с интервалом в 20 дней между ними.

Длительность периода наблюдения составила 6 месяцев, в ходе которого оценивалось среднее количество обострений ХРС/ХТФ и ОРВИ за период наблюдения, их средняя длительность и средняя продолжительность антибактериальной терапии, а также среднее количество дней, пропущенных на работе/учебе.

Окончательную статистическую обработку проводили на основании 6-месячного мониторинга за пациентами, которые оставались под наблюдением в течение всего указанного периода.

Результаты обработки клинического материала позволили сделать вывод, что применение препарата Исмиген® позволяет достоверно понизить вероятность развития у пациента рецидива обострения ХРС/ХТФ и/или ОРВИ, развития среднетяжелых и тяжелых форм заболевания, а также потребности в дополнительной антибактериальной терапии.

Множественный логистический регрессионный анализ продемонстрировал следующее влияние лечения препаратом Исмиген® на конечные точки:

■ снижение вероятности развития рецидивов ХРС/ХТФ и/или ОРВИ в группах, получавших Исмиген®, в 3,5 раза ($p = 0,032$);

■ снижение вероятности развития среднетяжелых и тяжелых форм обострений ХРС/ХТФ и/или ОРВИ в 7,0 раза ($p = 0,019$) при наличии иммуностимулирующей терапии;

■ снижение вероятности потребности в дополнительной антибактериальной терапии рецидивов ХРС/ХТФ и/или ОРВИ в 6,88 раза ($p = 0,007$) у пациентов, принимавших препарат Исмиген®.

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

Применение препарата Исмиген® (таблетки подъязычные), включенного в стандартную терапию обострений ХРС и ХТФ, продемонстрировало свою эффективность, которая заключалась в меньшей (в сравнении с группой контроля, где получали стандартное лечение) продолжительности обострения и более быстрой положительной динамике клинической картины заболевания, которая устойчиво сохранялась в течение всего периода наблюдения.

На основании анализа данных исследований, как международных, так и российских, можно сделать вывод, что бактериальные лизаты являются перспективным подходом к профилактике и лечению острых и хронических воспалительных процессов лор-органов на любой фазе развития заболевания. ПМБЛ (Исмиген®) способствует облегчению клинического течения респираторных инфекций, уменьшению частоты развития осложнений, обострений и хронизации патологического процесса. Препарат может применяться в сочетании со стандартным лечением респираторных инфекций лор-специалиста, а для профилактики заболеваний рационально назначение монотерапии препаратом Исмиген® 3-месячным курсом.



ЛИТЕРАТУРА

- Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25: 62-68.
- Артюшкин С.А., Еремина Н.В. Дифференциальная диагностика и рациональная терапия вирусных поражений верхних дыхательных путей. *ПМЖ*, 2016, 4: 245-250.
- Маркова Т.П., Ярилина Л.Г., Чувинова А.Г. Бактериальные лизаты. Новые препараты. *ПМЖ*, 2014, 24: 1764.
- Морозова С.В. Возможности применения препарата Иммунал при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. *ПМЖ*, 2006, 22: 1608.
- Lanzilli G, Falchetti R, Tricarico M et al. In vitro effects of an immunostimulating bacterial lysate on human lymphocyte function. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2005, 18: 245-54.
- Lanzilli G, Falchetti R, Cottarelli A et al: In vivo effect of an immunostimulating bacterial lysate on human B lymphocytes. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2006, 19: 551-59.
- Rosaschino F, Cattaneo L: Strategies for optimizing compliance of paediatric patients for seasonal antibacterial vaccination with sublingually administered Polyvalent Mechanical Bacterial Lysates (PMBL). *Acta Biome*, 2004, 75: 171-78.
- Faure GC, Béné MC, Simon C, Quantain A: Increase in specific antibody-forming cells in human tonsils after oral stimulation with D-53, a ribosomal vaccine. *Int J Immunopharmacol*, 1990, 12: 315-20.
- Han L, Zheng CP, Sun YQ et al: A bacterial extract of OM-85 Broncho-Vaxom prevents allergic rhinitis in mice. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28: 110-16.
- Bitar MA, Saade R: The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013, 77: 670-73.
- Ricci R, Palmero C, Bazurro G et al: The administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate in elderly patients with COPD results in serological signs of an efficient immune response associated with a reduced number of acute episodes. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 27: 109-13.
- Guani-Guerra E, Negrete-García MC, Montes-Vizuet R et al: Human b-defensin-2 induction in nasal mucosa after administration of bacterial lysates. *Arch Med Res*, 2011, 42: 189-94.
- Zagólski O, Stręk P, Kasprowicz A, Białecka A. Effectiveness of Polyvalent Bacterial Lysate and Autovaccines Against Upper Respiratory Tract Bacterial Colonization by Potential Pathogens: A Randomized Study. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 2997-3002.
- La Mantia I, Nicolozzi F et al. Immunoprophylaxis of recurring bacterial infections of respiratory tracts in pediatric age: clinical experience through a new immune stimulating vaccine. *GIMMOC*, 2007.
- 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.
- Aksic OT et al. Evaluation of the clinical efficacy of a new polyvalent bacterial lysate obtained by mechanical lysis (PMBLTM) in a population of 180 school-aged children with recurrent respiratory infections. *European journal of aerobiology environmental medicine and air-borne infections*, 2005.
- Карпова Е.П., Тулунов Д.А., Вагина Е.Е. Возможности профилактики и лечения лимфадено tonsиллярной патологии. *ПМЖ*, 2014, 25: 1842.
- Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Место бактериальных лизатов в терапии рецидивирующих бактериальных инфекций. *ПМЖ*, 2014, 31: 2176.
- Виравсов А.В., Трифонова Н.Ю., Шеховцов С.Ю. Применение SWOT-анализа при оценке организации медицинской помощи лицам пожилого возраста. М., 2013.

ОСТРЫЙ СИНУСИТ В КЛИНИЧЕСКОЙ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ:

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

В статье представлены основные диагностические критерии острого синусита, приведены различия клинического течения вирусного и бактериального синусита. Авторы сравнивают различные рекомендации по срокам назначения антибактериальной терапии, рассматривают препараты для стартовой терапии острого синусита. Обсуждаются возможности и эффективность сопутствующей вспомогательной терапии, в том числе топических глюкокортикостероидов, растворов для орошения полости носа и современных деконгестантов.

Ключевые слова: синусит, риносинусит, антибиотики, деконгестанты.

M.L. DERBENEVA¹, PhD in medicine, A.L. GUSEVA², PhD in medicine

¹ Pirogov Municipal Clinical Hospital No.1, Moscow Healthcare Department

² Russian national research Institute. N. And. Pirogov, Moscow

ACUTE SINUSITIS IN OUTPATIENT CLINICAL PRACTICE: CURRENT GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF

The article presents the main diagnostic criteria for acute sinusitis, given the differences of the clinical course of viral and bacterial sinusitis. The authors compare different recommendations on the indication of antibacterial therapy, consider starting drugs for the treatment of acute sinusitis. We discuss the possibilities and effectiveness of concomitant adjuvant therapy, including topical corticosteroids, fluids for irrigation of the nasal cavity and modern decongestants.

Keywords: sinusitis, rhinosinusitis, antibiotics, decongestants.

Синусит – это воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, сопровождающееся характерной клинической картиной. В литературе термин *синусит* часто заменяют на *риносинусит*, подчеркивая тем самым, что воспалительный процесс в околоносовых пазухах не может проходить без воспаления слизистой оболочки носа.

По данным, опубликованным столичным Бюро медицинской статистики, заболеваемость синуситами составляет 1 420 случаев на 100 тыс. взрослых жителей Москвы [1]. В США синусит занимает первое место среди выставляемых диагнозов, а его распространенность за последние 20 лет выросла втрое и составляет 13% от взрослого населения [2]. По длительности течения существует две классификации синусита. American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery выделяет острый синусит (ОС) при продолжительности заболевания до 4 недель, хронический синусит длительностью более 3 мес. и подострый в случае, если выздоровление наступает в срок от 4 нед. до 3 мес. [3]. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) разделяет синусит на острый, продолжительностью не более 12 нед., и хронический, продолжительностью более 12 нед. [4].

ЭТИОЛОГИЯ

В зависимости от этиологии возбудителя ОС разделяют на вирусный и бактериальный. Кроме этого, предрасполагающими факторами к развитию ОС являются астма, аллергический ринит, активное и пассивное курение [5, 6].

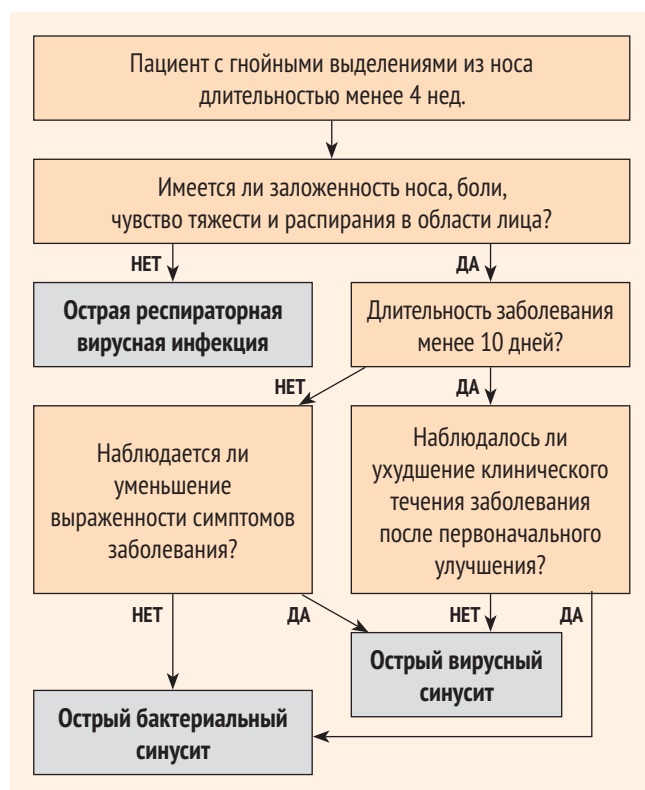
В среднем примерно у 90% пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией наблюдается сопутствующий острый вирусный синусит, однако только у 0,5–2% он переходит в бактериальную форму [7]. В патогенезе начала заболевания ведущая роль отводится респираторным вирусам, которые вызывают отек слизистой оболочки носа с последующим блоком естественных соустьев пазух. Возбудителями вирусного ОС являются аденовирусы, риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа [8]. Повреждающее воздействие вирусов и бактерий на клетки реснитчатого эпителия ведет к нарушению мукоцилиарного клиренса, что в сочетании с блоком естественных соустьев вызывает скопление секрета и снижение кислородного насыщения в пазухах. Возникающие условия способствуют последующему размножению бактериальной флоры в синусах. В подавляющем большинстве случаев возбудителями бактериального ОС являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Staphylococcus aureus* [9].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ОС основывается на следующих симптомах: гнойные выделения из носа, стекание отделяемого по задней стенке глотки, заложенность носа, боль, ощущение тяжести и распирания в области лица [3]. Вероятность постановки правильного диагноза значительно повышается при наличии у пациента гнойных выделений из носа, тем не менее в некоторых руководствах допускается постановка диагноза ОС без наличия

этого симптома [3, 4, 10, 11]. Чрезвычайно важно при постановке диагноза дифференцировать вирусный ОС от бактериального. Вирусный ОС является одним из проявлений острой респираторной вирусной инфекции, при которой заболевание развивается быстро, однако к 3 дню уже наблюдается уменьшение выраженности симптоматики с полным ее разрешением к концу 1-й недели. У 25% пациентов выздоровление может наступить позднее, тем не менее характерно значительное клиническое улучшение [12]. Напротив, при бактериальном ОС симптомы сохраняются более 10 дней, не отмечается тенденции к их уменьшению, также возможно повторное ухудшение состояния после некоторого улучшения в течение первых 10 дней заболевания [3]. Обильные гнойные выделения наиболее характерны для бактериального ОС и часто коррелируют с его рентгенографическим подтверждением, тем не менее эти признаки, так же как и наличие фебрилитета и болей в области лица, нельзя считать абсолютным доказательством развития у пациента бактериального ОС [13]. В силу того, что рентгенологическое исследование не позволяет дифференцировать бактериальный ОС от вирусного, во многих руководствах оно не является обязательным для постановки диагноза и не рекомендуется при неосложненном течении ОС [14]. Назначение компьютерной томографии околоносовых пазух показано при появлении у пациента с ОС признаков интраорбитальных и внутричерепных осложнений (отек век глаза, снижение подвижности глазного яблока, выраженная головная боль) [15].

Рисунок. Алгоритм диагностики острого синусита



Как правило, диагностику и назначение стартовой терапии при ОС проводят врачи общей практики в неспециализированных амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях. При неэффективности стартовой терапии и в случае тяжелого течения ОС пациент должен быть направлен на консультацию к врачу-оториноларингологу амбулаторно с последующим решением вопроса о необходимости его госпитализации в специализированный стационар.

В зависимости от этиологии возбудителя ОС разделяют на вирусный и бактериальный. Кроме этого, предрасполагающими факторами к развитию ОС являются астма, аллергический ринит, активное и пассивное курение

На стандартном приеме врач-оториноларинголог выполняет риноскопию/риноэндоскопию. К риноскопическим признакам синусита относят наличие гнойного отделяемого в носовых ходах, отечность и гиперемию слизистой оболочки носа. На основании оценки клинической картины может быть назначена рентгенография околоносовых пазух, также решается вопрос о назначении стартовой терапии или внесении коррекции в уже назначенное лечение. Алгоритм диагностики ОС представлен на рисунке.

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время остается открытым вопрос о сроках назначения антибактериальной терапии. Во многих рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что назначение антибиотикотерапии не влияет на среднюю продолжительность болевого синдрома и длительность заболевания ОС, однако на фоне антибиотикотерапии наблюдается более выраженное клиническое улучшение в сроки от 7-го до 15-го дня по сравнению с назначением плацебо [16, 17]. При назначении антибиотиков необходимо учитывать возможные негативные эффекты, такие как аллергические реакции и риск возникновения резистентных штаммов. Среди побочных реакций антибиотиков наиболее часто встречаются тошнота, рвота, диарея и боль в животе. Они наблюдались в среднем у 27% пациентов, получающих антибактериальную терапию, и только у 15% пациентов, получающих плацебо [18].

Большинство иностранных руководств рекомендует выжидательную тактику, т. е. наблюдение даже у пациентов с подозрением на бактериальный ОС [3, 4, 10]. При этом пациенту назначается местная терапия, включающая топические кортикостероиды, растворы для ирригационной терапии, деконгестанты. Раннее назначение антибактериальной терапии показано при тяжелом течении ОС и наличии таких симптомов, как периорбитальный отек, лицевая боль, эритема и выраженная лихорадка. Вопрос о назначении антибактериального препарата при выжидательной тактике или о смене уже назначенного антибиотика решается положительно, если не наступает клинического улучшения в течение 2–7 дней от начала лечения или же наблюдается утяжеление течения заболевания в любые

сроки на фоне назначенного лечения. При этом в различных руководствах указываются немного отличающиеся сроки по принятию решения о смене стартовой терапии при ОС [3, 4, 10, 11]. Сравнительная характеристика различных рекомендаций по диагностике ОС и назначению антибактериальной терапии приведена в *таблице*.

Гнойные интраорбитальные и внутричерепные осложнения при ОС встречаются редко. Вероятность их возникновения сопоставима у пациентов, получающих антибактериальную терапию и плацебо [19]. По данным систематического обзора, в 10 плацебо-контролируемых исследований было зафиксировано одно серьезное осложнение в группе из 1 211 пациентов, получающих плацебо (0,08%), и ни одного в группе из 1 239 пациентов, получающих антибактериальную терапию [18].

Препаратом для стартовой эмпирической терапии является *амоксциллин* в дозировке 1 000 мг внутрь 3 раза в день или *амоксциллин/клавуланат* в дозировке 500 мг амоксициллина и 125 мг клавуланата внутрь 3 раза в день или 875 мг амоксициллина и 125 мг клавуланата внутрь 2 раза в день. Предпочтение к назначению амоксициллина/клавуланата – защищенного пеницилина, отдается в следующих случаях: 1) подозрение на наличие высокорезистентной микрофлоры в качестве возбудителя ОС у пациента в случае, если пациент – курильщик, или недавно получал антибиотикотерапию, или работает в медицинском учреждении, а также в регионах с повышенной резистентностью микрофлоры к антибиотикам, установленной в ходе мониторинга; 2) тяжелое клиническое течение или затя-

Таблица. Сравнение клинических рекомендаций по диагностике и назначению антибактериальной терапии при ОС

	AAO-HNS Clinical Practice Guideline for Adult Sinusitis [3]	Canadian Clinical Practice Guideline for Acute and Chronic Rhinosinusitis [10]	European Position Statement on Rhinosinusitis [4]	ISDA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis [11]
Критерии для постановки диагноза «Острый синусит»	Гнойные выделения из носа, сопровождающиеся болями, чувством тяжести или распирания в области лица; заложенность носа. Длительность симптоматики до 4 нед.	Наличие 2 (или более) следующих симптомов: заложенность носа; боли, чувство тяжести или распирания в области лица; гнойные выделения из носа; гипо- или аносмия. Длительность симптоматики до 4 нед.	Наличие 2 (или более) следующих симптомов: гнойные выделения из носа или заложенность носа с или без болей, чувство тяжести или распирания в области лица или гипо- или аносмия. Длительность симптоматики до 12 нед.	Наличие 2 основных симптомов или одного основного и 2 (или более) второстепенных симптомов. Длительность симптоматики до 4 нед. Основные симптомы: гнойные выделения из носа, стекание гнойных выделений по задней стенке глотки, заложенность носа, боль, чувство тяжести в области лица, гипо- или аносмия, лихорадка. Второстепенные симптомы: головная боль, неприятный запах изо рта, боль в ухе, зубная боль, кашель, утомляемость
Критерии для постановки диагноза «Острый бактериальный синусит»	Длительность заболевания более 10 дн. без клинического улучшения или ухудшение состояния после первоначального улучшения в течение 10 дн.	Длительность заболевания более 7 дн. без клинического улучшения, или ухудшение состояния на 5–7 день заболевания (двухфазное течение заболевания, сопровождающееся обильным гноеотечением и лихорадкой в течение 3–4 дн.	Длительность заболевания более 10 дней; ухудшение состояния после 5 дней или тяжелое течение заболевания, сопровождающееся 3 (или более) следующими клиническими симптомами: изменение цвета гнойных выделений, выраженная боль в области проекции пазух, лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$, повышение СОЭ, С-реактивного белка в анализах крови, или нарастание выраженности симптомов после относительного улучшения состояния	Длительность заболевания более 10 дней без клинического улучшения, или ухудшение состояния на 5–6-й день заболевания после улучшения состояния, или тяжелое течение заболевания с выраженным гноеотечением и лихорадкой на 3–4-й день от начала заболевания
Стартовая терапия: наблюдение или антибиотикотерапия	Допускается выбор на усмотрение врача. При тяжелом течении заболевания назначение антибиотикотерапии	Наблюдение при легком течении заболевания. Антибиотикотерапия при тяжелом течении заболевания или при наличии сопутствующих заболеваний	Наблюдение при легком течении заболевания. Антибиотикотерапия при тяжелом течении заболевания	Антибиотикотерапия назначается всем пациентам при подозрении на бактериальный ОС
Решение вопроса о неэффективности стартовой терапии	Отсутствие клинического улучшения в течение 7 дн. от начала терапии или ухудшение состояния в любые сроки на фоне проводимой терапии	Отсутствие клинического улучшения в течение 72 ч от начала терапии	Отсутствие клинического улучшения в течение 48 ч от начала терапии при тяжелом течении заболевания или в течение 14 дн. при заболевании легкой или средней степени тяжести	Отсутствие клинического улучшения в течение 3–5 дн. от начала терапии или ухудшение состояния в течение 48–72 ч от начала терапии

нувшееся течение ОС; 3) возраст пациента более 65 лет; 4) наличие у пациента сопутствующих заболеваний, а именно диабета, иммунодефицитных состояний, хронической сердечной, печеночной или почечной недостаточности [3].

Действующим веществом препарата Отривин является ксилометазолина гидрохлорид, который относится к симпатомиметическим средствам, оказывая альфа-адреномиметическое действие

При наличии у пациента с ОС аллергии на пенициллины в качестве стартовой терапии могут быть назначены: 1) *доксциклин* (100 мг внутрь 2 раза в день или 200 мг внутрь один раз в день); 2) *клиндамицин* (300 мг внутрь 3 раза в день) в сочетании с *цефиксимом* (400 мг внутрь один раз в день) или с *цефподоксимом* (200 мг внутрь 2 раза в день); 3) *левофлоксацин* (500 мг внутрь один раз в день); 4) *моксифлоксацин* (400 мг внутрь один раз в день) [20]. Еще совсем недавно широко использовались макролиды как препараты второго выбора для стартовой терапии при ОС. Однако в настоящее время резистентность *Streptococcus pneumoniae*, основного возбудителя бактериального ОС, к макролидам достигает 40–50%, что послужило основанием для исключения антибиотиков этой группы из рекомендуемых для стартовой терапии этого заболевания [11]. Антибиотики группы респираторных фторхинолонов (левофлоксацин и моксифлоксацин) имеют ряд побочных эффектов со стороны сухожилий, мышц, суставов и нервной системы, в связи с чем в 2016 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) рекомендовало назначать их только в тех случаях, если нет более безопасной альтернативы [21].

Дискутабельным остается вопрос о длительности назначения антибактериальной терапии. В большинстве проведенных клинических исследованиях антибиотики назначаются на срок от 7 до 10 дней. Систематический обзор, включивший 12 исследований, не выявил разницы в клинической эффективности терапии и частоте развития побочных эффектов у пациентов, получавших антибиотики 3–7 дней, при сравнении с пациентами, получавшими их 6–10 дней [22]. Таким образом, отсутствуют строгие рекомендации о длительности курса антибактериальной терапии, за исключением ее минимальной продолжительности в 5 дней с продолжением по усмотрению лечащего врача до 7–10 дней.

В случае неэффективности стартовой антибактериальной терапии принимается решение о ее смене. Выбор может быть сделан между амоксициллином/клавуланатом, доксициклином, левофлоксацином и моксифлоксацином. Назначение антибиотиков в форме внутримышечных и внутривенных инъекций проводится при госпитализации пациента в стационар и не рекомендуется в амбулаторной практике.

СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

К сопутствующей вспомогательной терапии при ОС относят топические глюкокортикостероиды, деконгестанты, растворы для орошения полости носа. В нескольких систематических обзорах подтверждается положительный эффект топических стероидов в отношении уменьшения таких симптомов заболевания, как боль и заложенность носа [23]. В небольшом количестве случаев при назначении этих препаратов были отмечены такие побочные эффекты, как носовое кровотечение, головная боль и зуд в носу.

Оценка эффективности растворов для орошения полости носа в рандомизированном исследовании показала, что ирригация полости носа солевым раствором уменьшает симптомы заболевания, улучшая тем самым качество жизни пациентов, а также положительно влияет на мукоцилиарный клиренс [24].

Деконгестанты как местного, так и системного действия широко применяются при ОС. В основе механизма их действия лежит вазоконстрикция сосудов слизистой оболочки, что, по данным исследований, значительно уменьшает заложенность носа [25, 26]. Одним из представителей этой группы является Отривин. Действующим веществом препарата Отривин является ксилометазолина гидрохлорид, который относится к симпатомиметическим средствам, оказывая альфа-адреномиметическое действие. Ксилометазолина гидрохлорид обладает способностью вызывать сужение кровеносных сосудов полости носа, уменьшать отек и гиперемию слизистой, способствуя тем самым улучшению носового дыхания при вирусных и бактериальных ОС.

Вспомогательные компоненты Отривина позволяют минимизировать его воздействие на активность мукоцилиарного транспорта, а сорбитол и гипромеллоза, входящие в состав Отривина, увлажняют слизистую носа, уменьшая ее раздражение, и препятствуют сухости [27]. Действие Отривина наступает через несколько минут после инстилляций и продолжается в течение 10 ч.

Лекарственная форма в виде спрея обеспечивает равномерное орошение слизистой носа, соблюдение четкой дозировки препарата, а действующее вещество при этом достигает верхних участков носовой полости

Препарат Отривин на отечественном рынке можно приобрести в четырех лекарственных формах. Отривин спрей назальный дозированный 0,1% показан взрослым и детям старше 12 лет в следующей дозировке: по 1 дозе в каждый носовой ход 3 раза в день. Преимуществом местного применения деконгестанта в данном случае является то, что ксиметазолин в терапевтической дозировке практически не абсорбируется и его концентрация в плазме ниже предела обнаружения. Лекарственная форма в виде спрея обеспечивает равномерное орошение слизистой носа, соблюдение четкой дозировки пре-

парата, а действующее вещество при этом достигает верхних участков носовой полости. Отривин спрей назальный дозированный с ментолом и эвкалиптом 0,1% рекомендуется применять у взрослых и детей с 12 лет в следующей дозировке: по 1 дозе в каждый носовой ход 3 раза в день. Ментол и эвкалиптол, содержащиеся в препарате, обладают охлаждающим действием на слизистую носа, субъективно пациент ощущает свежесть и легкость дыхания. В детской практике используется Отривин спрей назальный дозированный 0,05%. Препарат показан для использования у детей старше 2-летнего возраста в следующей дозировке: детям от 2 до 5 лет – по 1 дозе в каждый носовой ход 1–2 р/сут; с 6-летнего возраста – по 1–2 дозы в каждый носовой ход 2–3 р/сут. Необходимо помнить, что препарат у детей должен использоваться только под наблюдением взрослых. Отривин Комплекс – эта новая форма деконгестанта, обладающая комплексным действием: устраняет заложенность и отек слизистой, а также чихание и течение из носа. Помимо ксилометазолина, этот препа-

рат включает ипратропия бромид, усиливающий эффект за счет действия на секрецию желез, значительно снижая количество слизистых выделений и облегчая состояние пациента. Эффективность и безопасность такого сочетания при местном применении, при сравнении с отдельными формами и плацебо была доказана в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [28]. Назначение Отривин Комплекса особенно показано пациентам в острый период ОС с преобладанием жалоб не только на заложенность носа, но и обильные выделения из носа, которые вызывают значительный дискомфорт и требуют медикаментозной коррекции. Препарат назначается по 1 дозе в каждый носовой ход до 3 раз в день и разрешен к использованию только с 18 лет.

Таким образом, терапия ОС должна быть комплексной: при наличии показаний необходимо сочетать адекватную антибактериальную терапию и сопутствующую, одним из компонентов которой должен быть современный и безопасный деконгестант.



ЛИТЕРАТУРА

- Крюков А.И., Студенный М.Е., Артемьев М.Е., Чумаков П.Л., Рышков Д.Л., Горин Д.С. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия. *Медицинский совет*, 2012, 11: 52–56.
- Blackwell DL, Lucas JW, Clarke TC. Summary health statistics for U.S. adults: national health interview survey, 2012. *Vital Health Stat* 10, 2014 Feb, 260: 1–161.
- Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, Orlandi RR, Palmer JN, Patel ZM, Peters A, Walsh SA, Corrigan MD. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015 Apr, 152(2 Suppl): S1–S39. doi: 10.1177/0194599815572097.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Katogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 2012 Mar, 50(1):1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
- Brook I, Hausfeld JN. Microbiology of acute and chronic maxillary sinusitis in smokers and non-smokers. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2011 Nov, 120(11): 707–12.
- Tan RA, Corren J. The relationship of rhinitis and asthma, sinusitis, food allergy, and eczema. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2011 Aug, 31(3): 481–91. doi: 10.1016/j.iac.2011.05.010.
- Puhakka T, Mäkelä MJ, Alanan A, Kallio T, Korsoff L, Arstila P, Leinonen M, Pulkkinen M, Suonpää J, Mertsola J, Ruuskanen O. Sinusitis in the common cold. *J Allergy Clin Immunol*, 1998 Sep, 102(3): 403–8.
- Радциг Е.Ю., Малыгина Л.В., Лапицкая А.С. Роль респираторных вирусов в этиологии риносинусита у детей. *Вестник оториноларингологии*, 2014, 6: 39–40. doi:10.17116/otorino201439-40.
- Sokol W. Epidemiology of sinusitis in the primary care setting: results from the 1999–2000 respiratory surveillance program. *Am J Med*, 2001 Dec 17, 111(Suppl 9A): 19S–24S.
- Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, Ciavarella A, Doyle PW, Javer AR, Leith ES, Mukherji A, Schellenberg RR, Small P, Witterick IJ. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2011 Feb 10, 7(1): 2. doi: 10.1186/1710-1492-7-2.
- Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM Jr, Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*, 2012 Apr, 54(8): e72–e112. doi: 10.1093/cid/cir1043.
- Gwaltney JM. Clinical significance and pathogenesis of viral respiratory infections. *Am J Med*, 2002 Apr 22, 112(Suppl 6A): 13S–18S.
- van den Broek MF, Gudden C, Kluijfhout WP, Stam-Slob MC, Aarts MC, Kaper NM, van der Heijden GJ. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014 Apr, 150(4): 533–7. doi: 10.1177/0194599814522595.
- Lacroix JS, Ricchetti A, Lew D, Delhumeau C, Morabia A, Stalder H, Terrier F, Kaiser L. Symptoms and clinical and radiological signs predicting the presence of pathogenic bacteria in acute rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*, 2002 Mar, 122(2): 192–6.
- Hoxworth JM, Glastonbury CM. Orbital and intracranial complications of acute sinusitis. *Neuroimaging Clin N Am*, 2010 Nov, 20(4): 511–26. doi: 10.1016/j.nic.2010.07.004.
- Rosenfeld RM, Singer M, Jones S. Systematic review of antimicrobial therapy in patients with acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007 Sep, 137(3 Suppl): S32–45.
- Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2012 Feb 15, 307(7): 685–92. doi: 10.1001/jama.2012.138.
- Lemienre MB, van Driel ML, Merenstein D, Young J, De Sutter AI. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Oct 17, 10: CD006089. doi: 10.1002/14651858.CD006089.pub4.
- Sng WJ, Wang DY. Efficacy and side effects of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis: a systematic review. *Rhinology*, 2015 Mar, 53(1): 3–9. doi: 10.4193/Rhin13.225.
- Rosenfeld RM. Acute Sinusitis in Adults. *N Engl J Med*, 2016 Sep 8, 375(10): 962–70. doi: 10.1056/NEJMcpl601749.
- FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections, warns about disabling side effects that can occur together. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, May 12, 2016 (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm>).
- Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Matthaiou DK. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*, 2009 Feb, 67(2): 161–71. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03306.x.
- Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 Dec 2, 12: CD005149. doi: 10.1002/14651858.CD005149.pub4.
- Rabago D, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Bobula J, Maberry R. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract*, 2002 Dec, 51(12): 1049–55.
- Taverner D, Latte J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 Jan 24, 1: CD001953.
- Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Coughnard J, Czarlewski W, Bousquet J. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy*, 1997 Jun, 52(6): 650–5.
- Васина Л.А. Влияние местных деконгестантов, содержащих раствор ксилометазолина, на цилиарную активность реснитчатых клеток. *Российская ринология*, 2008, 3: 14–17.
- Eccles R1, Pedersen A, Regberg D, Tulento H, Borum P, Stjärne P. Efficacy and safety of topical combinations of ipratropium and xylometazoline for the treatment of symptoms of runny nose and nasal congestion associated with acute upper respiratory tract infection. *Am J Rhinol*, 2007 Jan-Feb, 21(1): 40–5.

А.А. КРИВОПАЛОВ, к.м.н., С.В. РЯЗАНЦЕВ, д.м.н., профессор, В.А. ШАТАЛОВ, С.В. ШЕРВАШИДЗЕ
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России

ОСТРЫЙ РИНИТ:

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

По данным Всемирной организации здравоохранения, патология органов дыхания занимает первое (в ряде стран второе) место в структуре заболеваемости населения во всем мире. Сложности терапии, а также необоснованное назначение множества препаратов, приводящих к росту проблемы полипрагмации, антибиотикорезистентности, аллергизации населения и т. п., стимулируют врачей пересматривать границы лекарственной терапии и настойчивее искать новые возможности эффективной и безопасной терапии. Было проведено открытое мультицентровое исследование по оценке эффективности и переносимости препарата Коризалия® при лечении острого инфекционного ринита, показавшее, что комплексный гомеопатический препарат быстро купирует основные симптомы острого инфекционного ринита на фоне ОРВИ. Уже к 3-му дню терапии в два раза уменьшаются такие проявления, как головная боль, ринорея, назальная обструкция, чиханье.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, острый ринит, комплексный гомеопатический препарат, Коризалия®.

A.A. KRIVOPALOV, PhD in medicine, S.V. RYAZANTSEV, MD, Prof., V.A. SHATALOV, S.V. SHERVASHIDZE
Saint-Petersburg Scientific and Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech
ACUTE RHINITIS: NEW THERAPEUTIC POSSIBILITIES

According to the World Health Organization pathology of the respiratory system ranks first (in some countries, second) in the structure of morbidity of the population worldwide. The complexity of the treatment, and growth of the unreasonable prescription of many drugs, leading to increased problems of polypragmasie, antibioticoresistance, allergization of the population, etc., encourages physicians to reconsider the boundaries of drug therapy and persistently look for new opportunities for effective and safe therapy. An open multicentre study was conducted to assess the effectiveness and tolerability of Coryzalia® in the treatment of acute infectious rhinitis, that showed that the complex homeopathic drug quickly relieves the main symptoms of acute infectious rhinitis on the background of SARS. By the 3rd day of therapy such symptoms as headache, rhinorrhea, nasal obstruction, sneezing are reduced twice.

Keywords: acute respiratory viral infection, acute rhinitis, complex homeopathic preparation, Coryzalia®.

В нашей стране в общей структуре патологии органов дыхания заболевания верхних дыхательных путей составляют до 60% [1]. Согласно статистической информации Минздрава России, первичная заболеваемость при очаговой патологии лор-органов взрослого и детского населения не имеет тенденции к снижению [2]. Эпидемии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) возникают ежегодно и поражают до 15% населения нашей планеты. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей являются причиной самого большого экономического ущерба от всех инфекционных заболеваний в мире. В Российской Федерации ежегодно регистрируется до 50 млн инфекционных заболеваний, из них до 90% – ОРВИ [2]. До 90% всей инфекционной заболеваемости в детской практике составляют ОРВИ, при этом лечение данных заболеваний занимает до 80% всей деятельности участкового педиатра. Количество заболевших детей в 4 раза превышает количество взрослых пациентов [3]. Во взрослой практике на долю ОРВИ приходится до 25–30% всех случаев временной нетрудоспособности.

Высокая заболеваемость ОРВИ обусловлена многообразием этиологических факторов. Известно более 200 штаммов вирусов возбудителей гриппа и ОРВИ: аденовирусы, риновирусы, реовирусы, РС-вирусы и др. При этом отмечается высокая изменчивость вирусов и тропность их к зонам поражения респираторного тракта: риновирусы, которых около 100 штаммов, – наиболее частая причина острых инфекционных ринитов [4].

Важнейшим фактором в патогенезе ОРВИ является нарушение неспецифических механизмов защитной функции респираторного эпителия. Первым звеном является оседание вирусов на поверхности носовой слизи, покрывающей эпителий. При недостаточности защитной функции слизистой оболочки носа (лизоцим, муцин, лактоферрин, мукоцилиарный клиренс), клеточных и гуморальных факторов иммунной регуляции происходит фиксация и инвазия вирусов в клетку, запускается процесс репликации инфекционного агента и гибели клетки мерцательного эпителия. Ответом на повреждение является диффузное поражение всех отделов носовой полости с развитием всех классических симптомов воспалительной реакции: сосудистая вазодилатация с резким отеком слизистой, выраженная экссудация, остановка мукоцилиарного эскалатора, стаз слизи с затоплением и резким сужением носовых ходов, нарушением всех функций полости носа [5].

В клинической картине острого катарального ринита выделяют три стадии, последовательно переходящие одна в другую:

- 1) стадия сухого раздражения;
- 2) стадия серозных выделений;
- 3) стадия гнойных выделений (разрешения).

Стадия сухого раздражения продолжается от нескольких часов до 1–2 суток. При риноскопии отмечаются гиперемия и сухость слизистой оболочки носа. На этой стадии среди жалоб преобладают сухость и жжение в носу и глотке, чиханье. Появляются недомогание, голов-

ная боль. В последующем при риноскопии слизистая оболочка носа начинает набухать, носовые ходы суживаются, затрудняется носовое дыхание, нарушается обоняние, появляется закрытая гнусавость.

Стадия серозных выделений характеризуется появлением большого количества прозрачной серозной жидкости, которая образуется за счет пропотевания через стенки сосудов слизистой носа и слизистого секрета, который продуцируется бокаловидными клетками.

Стадия слизисто-гнойных выделений развивается на 4–5-й день от начала заболевания. Появление выделений желтовато-зеленоватого цвета связано с добавлением к носовому секрету лейкоцитов, лимфоцитов и отторгнувшегося эпителия. В последующие несколько дней количество секрета уменьшается, постепенно восстанавливается носовое дыхание и обоняние, улучшается общее состояние, и спустя 8–14 дней острый насморк заканчивается [6].

Развитие вторичного иммунодефицитного состояния является неотъемлемой частью клинической картины респираторной вирусной инфекции. На этом фоне возникает высокий риск реализации вирулентных свойств условно-патогенных микроорганизмов, персистирующих на слизистой верхних дыхательных путей, а также грибковой суперинфекции. Возникновение острого воспалительного процесса лор-органов (острые и обострение хронических гнойных риносинуситов, острые средние отиты, обострения хронического тонзиллофарингита), нижних дыхательных путей, ассоциированного с вирусной респираторной инфекцией, отмечается в достаточно большом проценте случаев.

Наряду с противовирусными и иммуностимулирующими лекарственными средствами, составляющими основу современной стратегии лечения гриппа и ОРВИ, при симптоматическом лечении широко используются адреномиметики (деконгестанты), антигистаминные препараты, имеющие ряд нежелательных побочных эффектов [7]. Нарушения рекомендуемого режима дозирования местных антиконгестантов могут привести не только к местным нежелательным явлениям (атрофический ринит), но и к появлению таких общих симптомов передозировки, как беспокойство, тремор, бессонница, головная боль, тахикардия и артериальная гипертензия [11].

Все эти сложности терапии, а также увеличение необоснованного назначения множества препаратов, приводящих к росту проблемы полипрагмазии, антибиотикорезистентности, аллергизации населения и т.п., стимулируют врача пересматривать границы лекарственной терапии и настойчивее искать новые возможности эффективной и безопасной терапии.

Для оценки таких возможностей нами была проведена оценка эффективности и безопасности препарата Коризалия®, клиническая эффективность и безопасность применения которого у пациентов с острым ринитом была доказана многочисленными клиническими исследованиями [8–10].

Коризалия® – это комплексный препарат, в состав которого входит целый ряд природных активных веществ, обладающих комбинированным секретолитическим,

антисекреторным, противовоспалительным, общеукрепляющим, восстанавливающим действием. Входящий в состав препарата Alium сера используют для аллергического и инфекционного ринита. Pulsatilla эффективна при заложенности в носу, ухудшении состояния от перемены погоды, чрезмерных слизистых выделениях. Gelsemium sempervirens уменьшает головную боль, слабость и разбитость, устраняет насморк, облегчает дыхание. Kalium bichromicum эффективен при поражении слизистых оболочек с выделением вязкой слизи, образованием корок. Показанием для назначения Atropa belladonna являются воспалительные заболевания органов дыхательной системы с лихорадкой, сухой кашель.

Наблюдение проводилось на базе ведущих центров РФ:

■ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» (д.м.н., профессор С.В. Рязанцев);

■ кафедры болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (д.м.н., профессор В.М. Свистушкин);

■ Центральной клинической больницы гражданской авиации (Москва) (д.м.н., профессор Е.В. Носуля);

■ кафедры оториноларингологии Уральского государственного медицинского университета (д.м.н., профессор Х.Т. Абдулкеримов);

■ кафедры оториноларингологии Новосибирского государственного медицинского университета (д.м.н., профессор А.Б. Киселев).

До 90% всей инфекционной заболеваемости в детской практике составляют ОРВИ, при этом лечение данных заболеваний занимает до 80% всей деятельности участкового педиатра

Цель исследования. Оценка эффективности и переносимости препарата Коризалия® при лечении острого инфекционного ринита.

Дизайн исследования: открытое, мультицентровое.

Пациенты. В исследовании приняли участие 115 пациентов (72 (63,0%) женщины, 43 (37,0%) мужчины) в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $33,6 \pm 11,7$ года).

Критерии включения в исследование: взрослые пациенты обоих полов с установленным диагнозом острого инфекционного ринита (ОРВИ) легкой и средней степени тяжести, обратившиеся на 1–3-е сутки от начала заболевания.

Критерии исключения из исследования: наличие у пациента непереносимости компонентов препарата Коризалия®; наличие у пациента тяжелых соматических заболеваний; беременные, кормящие.

Режим дозирования исследуемого препарата: Коризалия®, таблетки, покрытые оболочкой, гомеопатические, назначались внутрь по 1 таблетке каждый час в течение 1-го дня, но не более 12 таблеток в день, и каждые 2 ч в течение следующих 4 дней согласно инструкции по медицинскому применению препарата. Таблетку пациенту необходимо держать во рту до полного растворения. Курс лечения 5 дней.

Сопутствующая терапия, разрешенная к применению: ирригационная терапия, топические ГКС, нестероидные противовоспалительные препараты.

Клиническое исследование:

■ **визит 1:** анамнестические данные (частота ОРЗ, аллергические реакции, сопутствующие заболевания), клиническая оценка состояния больного: симптомы интоксикации (температурная реакция, головная боль), заложенность носа, количество отделяемого из носа и его характер, чиханье и зуд в полости носа, кашель; назначение препарата Коризалия®;

■ **визит 2** (2–5-й день): клиническая оценка состояния больного: симптомы интоксикации (температурная реакция, головная боль), заложенность носа, количество отделяемого из носа и его характер, чиханье и зуд в полости носа, кашель; оценка переносимости и лечебной эффективности препарата Коризалия®;

■ **заключительный визит** (5 ± 2 дня): клиническая оценка состояния больного: температурная реакция, симптомы интоксикации, заложенность носа, количество отделяемого из носа и его характер, чиханье и зуд в полости носа, кашель; оценка безопасности, переносимости и лечебной эффективности препарата Коризалия®.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Балльную оценку основных симптомов ринита проводили на 2, 5 и 7-й день терапии. На протяжении всего периода наблюдения ежедневно в индивидуальной регистрационной карте отмечали состояние носового дыхания по субъективной оценке выраженности симптомов острого инфекционного ринита. В динамике оценивались следующие показатели:

- головная боль,
- заложенность носа,
- слизистое и/или слизисто-гнойное отделяемое из носа в носоглотку,
- отек и гиперемия слизистой оболочки полости носа,
- чиханье.

Коризалия® – это комплексный препарат, в состав которого входит целый ряд природных активных веществ, обладающих комбинированным секретолитическим, антисекреторным, противовоспалительным, общеукрепляющим, восстанавливающим действием

Каждый из симптомов оценивался по 5-балльной шкале:

- 0 – отсутствует, 1 – легкий, 2 – умеренный, 3 – тяжелый, 4 – очень тяжелый,
- категориальная (да, нет) и балльная оценка пациентом (дневник пациента) интенсивности жалоб и степени нарушения качества жизни.

Качество сна на протяжении всего периода наблюдения пациент оценивал в баллах:

- 1 балл: не просыпался;
- 2 балла: просыпался редко;
- 3 балла: просыпался несколько раз;

- 4 балла: часто;
- 5 баллов: очень часто.

Пациентам разрешалось дополнительное использование ирригационной терапии, топических ГКС, нестероидных противовоспалительных препаратов.

К комбинированной терапией прибегли 65% пациентов. Через 3 дня пациенты отказались от использования сопутствующей терапии НПВС (топические ГКС) в связи с уменьшением всех клинических симптомов и продолжили монотерапию таблетками Коризалия®.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На момент включения пациента в исследование клиническая картина острого инфекционного ринита у 40 (34,8%) пациентов отмечалась в течение 1 дня, у 62 (53,9%) – в течение 2 дней, в течение 3 суток – у 13 (11,3%) больных. Между тем 26 (22,6%) пациентов связывали начало своего заболевания с переохлаждением, 4 (3,5%) человека – с контактом с больным ОРВИ, а 85 (73,9%) не связывали начало своего заболевания ни с какими факторами.

Результаты субъективной оценки динамики симптомов. В первый день, по данным дневников пациентов, в клинической картине ОРВИ преобладали симптомы интоксикации – слабость и ринорея, сопровождающаяся зудом в полости носа, раздражением и чиханьем. До 86,0% пациентов жаловались на головную боль (рис. 1). Интенсивность серозных выделений из полости носа была максимальна на 2–3-е сутки от начала наблюдения.

Нарушение сна было максимальным в первые сутки от момента включения пациента в исследование, к 3-му дню терапии препаратом Коризалия® сон нормализовался у 82,6% респондентов (рис. 4).

По результатам анкетирования 92,5% опрошенных пациентов констатировали отличную эффективность и переносимость препарата Коризалия®.

К 3-му дню приема препарата Коризалия® наступает существенное улучшение состояния. У 53% пациентов все основные симптомы были купированы. При сохранившихся симптомах отмечается достоверно быстрая и эффективная динамика снижения основных симптомов:

- ринореи – в 2 раза,
- отека слизистой – в 1,5 раза,
- слабости и головной боли – в 2 раза.

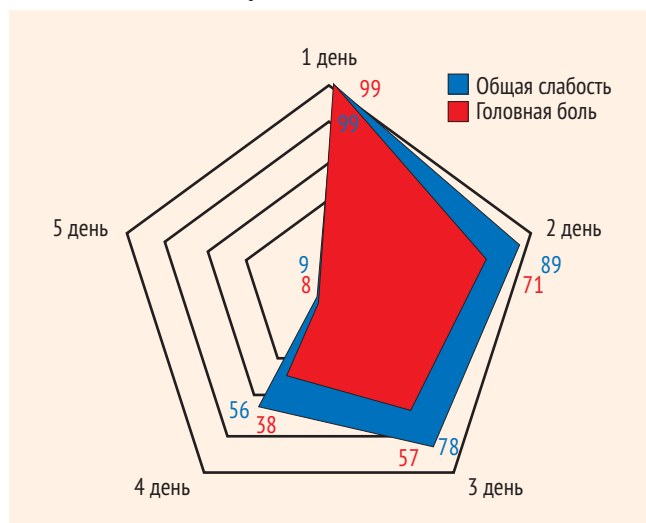
К 3-му дню терапии температура нормализовалась у 82% пациентов (рис. 5).

Настоящий феномен объясняется оптимальным составом ингредиентов оригинального препарата, обеспечивающим влияние на ключевые симптомы острого инфекционного ринита и связанный с этим быстрый положительный терапевтический эффект и регресс симптоматики (рис. 2–6).

ДАННЫЕ ОБЪЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Средние показатели термометрии тела пациентов в течение всего периода наблюдения также свидетель-

Рисунок 1. Динамика количества пациентов с жалобами на слабость и головную боль



ствуют о эффективности детоксикационного действия исследуемого препарата Коризалия®. К концу терапии нормализация температуры тела была достигнута у 92,2% обследуемых (рис. 5). Быстрая положительная динамика общей термометрии сопровождалась сокращением потребности в использовании жаропонижающих препаратов.

При первом визите симптомы острого инфекционного ринита – гиперемия и отек слизистой оболочки полости носа – были выявлены у всех обследуемых. При втором визите (2–3-й день терапии) к лор-специалисту гиперемия слизистой еще сохраняется, но интенсивность симптомов проявляется значительно меньше. Наиболее был выражен противоотечный эффект препарата Коризалия®, что свидетельствует о выраженном противовоспалительном действии и сохранении слизистой полости носа. При

Рисунок 3. Субъективная оценка интенсивности и характера ринореи (от 1 до 5 баллов)

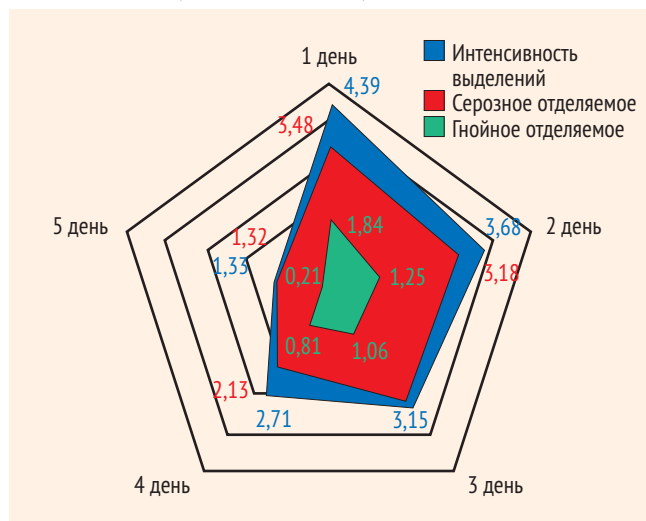
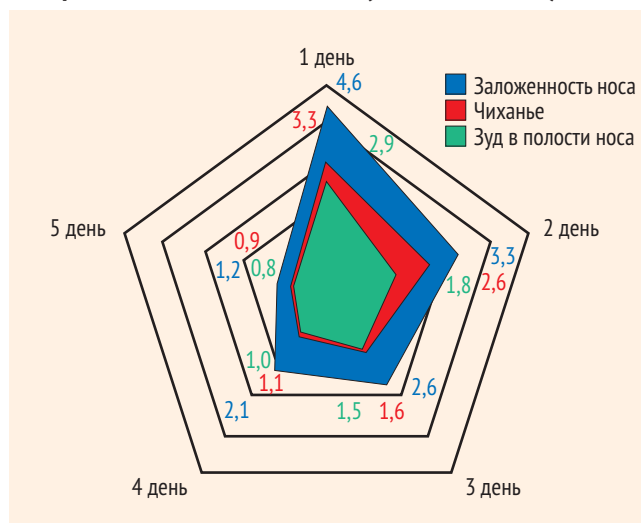


Рисунок 2. Динамика субъективной оценки выраженности ринологических симптомов (от 1 до 5 баллов)



заключительном визите (5-й день терапии) к оториноларингологу умеренное количество отделяемого в носовых ходах было выявлено только у 19,8% обследуемых, папулезные высыпания на слизистой глотки сохранялись у 3,2% больных (рис. 7).

Эффективность лечения острого инфекционного ринита была проанализирована также в зависимости от времени начала терапии. Было выявлено: при более позднем начале лечения на 3-и сутки от момента появления первых симптомов общая эффективность лечения снижалась на 10–13%. Зависимости эффективности терапии от возраста пациента и характера сопутствующей соматической и лор-патологии выявлено не было.

Результаты динамического наблюдения за пациентами с острым инфекционным ринитом на фоне ОРВИ

Рисунок 4. Субъективная оценка качества сна (среднее количество баллов)

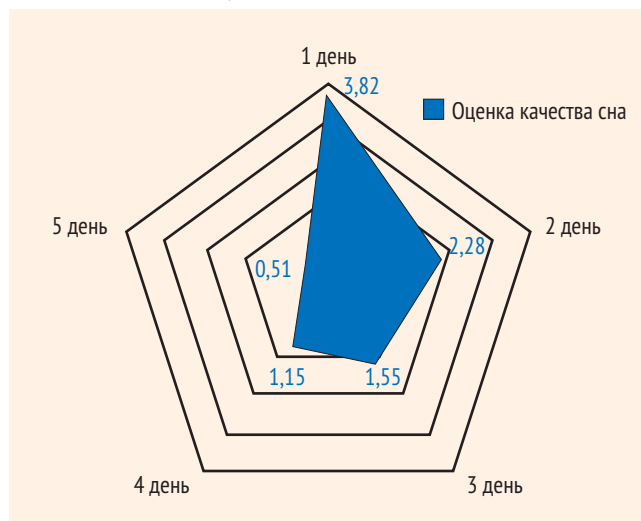
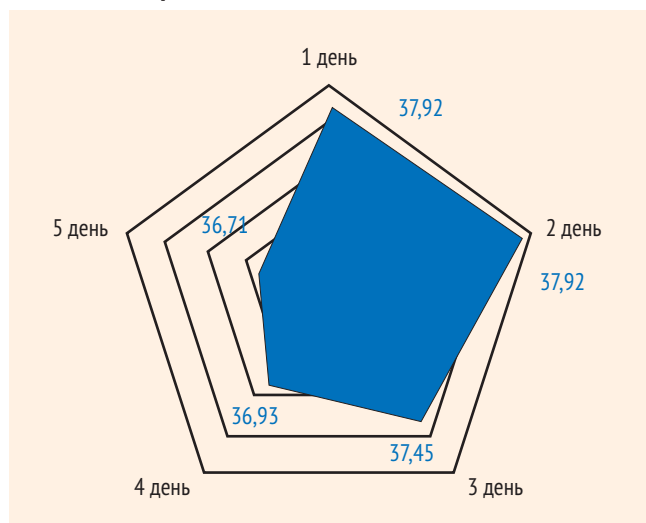


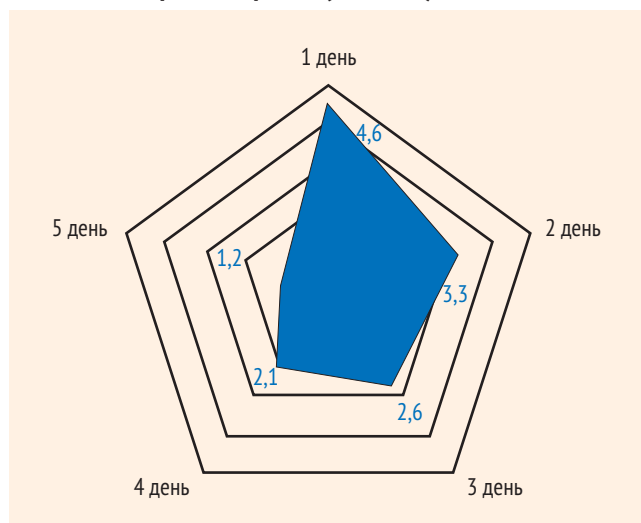
Рисунок 5. Средние показатели термометрии тела в течение периода наблюдения

с применением комплексного гомеопатического препарата Коризалия® представлены на *рисунках 1–6*: выраженное улучшение – 98 (85,2%), умеренное улучшение – 14 (12,2%), в 3 (2,6%) клинических случаях потребовалось назначение дополнительного обследования и лечения.

Нежелательных побочных эффектов препарата не зарегистрировано. Все пациенты отметили очень хорошую переносимость препарата.

ВЫВОДЫ

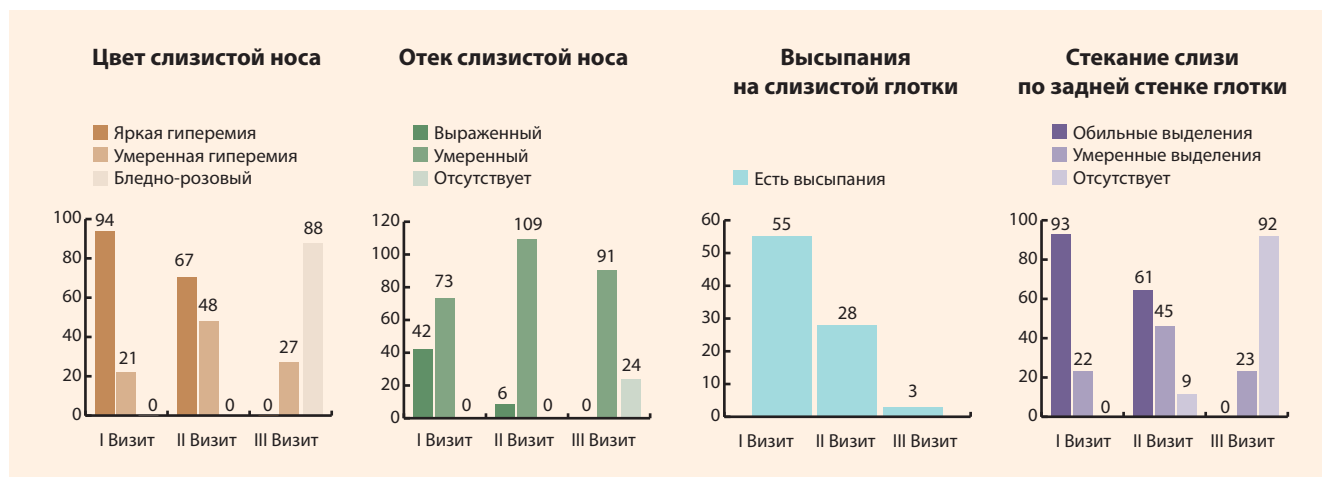
Анализ эффективности комплексного гомеопатического препарата Коризалия® при клинических проявлениях острого инфекционного ринита (ОРВИ) показал, что имеются особенности в сроках и степени выраженности его воздействия. Назначение таблеток Коризалия® оправданно на любой стадии острого катарального ринита.

Рисунок 6. Динамика выраженности заложенности носа в течение периода терапии (в баллах)

Максимальная эффективность лечения ринита достигается при применении таблеток Коризалии при первых симптомах.

Монотерапия или добавление в схему терапии острого инфекционного ринита (ОРВИ) таблеток Коризалия® позволяет достигнуть положительных результатов лечения: уменьшения общеклинических проявлений, купирования таких основных симптомов, как ринорея, заложенность носа, чиханье и отек слизистой полости. Наблюдается положительная динамика состояния слизистой оболочки полости носа.

В первые 3 дня терапии под влиянием препарата Коризалия® отмечалось уменьшение симптомов острого воспаления со стороны слизистой оболочки полости носа и глотки и снижение выраженности интоксикации и температурной реакции, что подтверждалось субъективными данными (анкеты больных), результатами объективного исследования, сокращением потребности в

Рисунок 7. Оценка данных риноскопического исследования пациентов в динамике

сопутствующей терапии, жаропонижающих препаратах. После 3-го дня терапии наблюдалась положительная динамика купирования экссудативного синдрома и связанных с ним ринологических симптомов, кашля, нарушения сна.

Таким образом, комплексный гомеопатический препарат Коризалия® быстро купирует основные симптомы острого инфекционного ринита на фоне ОРВИ. Уже к 3-му дню терапии в два раза уменьшаются такие проявления, как головная боль, ринорея, назальная обструкция, чихание. Полученные результаты позволяют рассценивать генез позитивного влияния исследуемого препарата на симптомокомплекс ОРВИ как противовоспалительный, антисекреторный и детоксикационный.

Включение в схему терапии острого инфекционного ринита на фоне ОРВИ комплексного препарата Коризалия®, значительно улучшает общее самочувствие, приводит к снижению использования жаропонижающих препаратов и нестероидных противовоспалительных препаратов. При применении препарата ни у одного из пациентов не отмечено нежелательных явлений. Достаточная клиническая эффективность препарата Коризалия® в терапии острого инфекционного ринита сохраняется на протяжении всего периода наблюдения.

Все вышеизложенное доказывает высокую клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности, что позволяет рекомендовать препарат Коризалия®

к широкому применению в качестве одного из препаратов выбора либо в качестве составной части комплексной терапии острых инфекционных ринитов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Информационный бюллетень ВОЗ №310 (июль 2015 г.). ВОЗ. Банк данных Глобальной обсерватории здравоохранения. Available at: <http://www.who.int/gho/database/ru/>.
2. Банк документов. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Available at: <http://old.rosminzdrav.ru/docs>.
3. Крючко Т.А., Кушнерова Т.В., Остапенко В.П., Коленко И.А. Проблемные вопросы амбулаторного ведения детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Современная педиатрия*, 2014, 8(64): 65.
4. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей: практ. рук-во по диагностике и лечению инфекций респираторного тракта; пер. с англ. М. СПб.: БИНОМ-Невский диалект, 2000.
5. Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов. *Вестн. оторинолар.*, 2000, 3: 60-64.
6. Жукова Л. Дифференциальный диагноз, лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций. *Врач*, 2010, 10: 2-6.
7. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Власова Н.П. Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время. *Лечащий врач*, 2013, 1: 52.
8. Радциг Е.Ю., Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р. О возможности моно-терапии ринита различной этиологии. *Вестник оториноларингологии*, 2008, 1: 65-66.
9. Радциг Е.Ю. Комплексные гомеопатические препараты в терапии острых респираторных вирусных инфекций. *Фарматека*, 2007, 4: 44-47.
10. Радциг Е.Ю. Возрастные особенности течения и лечения ринита у детей грудного и раннего возраста. *Педиатрия*, 2010, 8(89): 96-101.
11. Заплатников А.Л. Безопасное применение назальных сосудосуживающих препаратов у детей. *РМЖ*, 2008, 18: 1207.

РИНИТЫ? ЗАЛОЖЕННОСТЬ НОСА?

- ✓ При инфекционном и аллергическом ринитах¹
- ✓ Сохраняет слизистую носа²
- ✓ Без сонливости и привыкания³



Рег. уд. П N016705/01

РЕКЛАМА

1. Гаращенко Т.И. Возможности гомеопатической терапии в лечении инфекционных и аллергических ринитов у детей, Вопросы практической педиатрии, 2016(11).
2. Радциг Е.Ю. Возрастные особенности течения и лечения ринита у детей грудного и раннего возраста. Педиатрия, 2010:4.
3. Действующая инструкция по медицинскому применению препарата Коризалия.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНЫХ ТОПИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЛОТКИ

Инфекционно-воспалительные заболевания глотки – одни из наиболее распространенных патологических процессов в человеческой популяции. Необходимость адекватной диагностики и назначения рационального эффективного лечения при данной патологии обусловлены важной ролью глотки в жизнедеятельности организма и высоким риском развития осложнений. В подавляющем большинстве клинических случаев не требуется назначения системных препаратов, используется топическая терапия. Однако в свете новых данных о значимости микробиотических популяций (микробиом), создающих функциональный барьер между окружающей средой и слизистой носоглотки, актуальным становится применение в комплексе лечебных мероприятий при болезнях глотки препаратов, оказывающих не только антисептическое и противовоспалительное, но и биоценозсберегающее действие. В свете этого перспективными представляются препараты на основе лизоцима – фермента, являющегося естественным антисептиком для человеческого организма. Представителем таких средств является комбинированный препарат Лизобакт®, выпускаемый фармацевтической компанией «АО Босналек». Лизобакт® обладает выраженным противовоспалительным, иммуносберегающим и антисептическим действием и является эффективным средством лечения заболеваний глотки у пациентов различных возрастных групп.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания глотки, функции глотки, факторы естественной защиты, тонзиллофарингит, лизоцим, Лизобакт®.

G.N. NIKIFOROVA, MD, Prof., V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., D.B. BIDANOVA, K.B. VOLKOVA

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

EFFICIENCY OF APPLICATION OF COMPLEX TOPICAL DRUGS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES OF THE PHARYNX

Infectious-inflammatory diseases of the pharynx are the most common pathological processes in the human population. Correct diagnosis and rational choice of effective treatment are directly correlate with important role of the pharyngeal tube in the life of the organism and a high risk of complications. The vast majority of clinical cases do not require the use of systemic drugs, topical therapy only. However, in the light of new data on the importance of microbial populations (microbiome), working as a functional barrier between the environment and nasopharyngeal mucosa, attention is attracted to topical antiseptics with anti-inflammatory and biocenose saving effects, as part of complex therapy in diseases of the throat. In the light of this issue, topical drugs based on lysozyme - an enzyme, which is a natural antiseptic for the human body, are looking promising. These products are represented by Lysobact® (Bosnalijek, Bosnia and Hercegovina). It has proven anti-inflammatory, immunomodulatory and antiseptic action, and it's efficacy is meaningful in treatment of the pharynx diseases in patients of different age groups.

Keywords: Infectious-inflammatory diseases of the pharynx functions of the pharynx, the factors of natural protection, tonsillopharyngitis, lysozyme, Lysobact®.

Воспалительные заболевания глотки остаются в центре внимания врачей многих специальностей, что объясняется их широкой распространенностью и социальной значимостью. Согласно систематическому обзору Кокрановского сотрудничества, жалобы со стороны глотки – одна из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью, около трети всех посещений врачей в развитых странах обусловлены именно фарингеальными проблемами. Воспалительные процессы в носоглотке – тонзиллофарингиты – составляют 30–35% от всей оториноларингологической патологии и встречаются среди жителей земного шара всех климатических зон, во всех возрастных и социальных группах и способствуют развитию целого ряда патологических состояний, в том числе других органов и систем. Термин «тонзиллофарингит» объединяет воспалительные изменения слизистой оболочки глотки и небных миндалин и в мировой литературе встречается достаточно часто, однако ряд отечественных клиницистов

предпочитает с этой целью использовать обозначения «фарингит», «тонзиллит», «ангина». Распространенность воспалительных процессов в глотке у взрослых составляет 5–15%, у детей в возрасте от 3 до 13 лет – 30–40%, младше трех лет – 5–10% от всей ЛОР-патологии. В городской местности заболеваемость выше, чем в сельской, что обусловлено большой плотностью населения и воздействием вредных экзогенных факторов. Важная роль фарингеальной трубки в жизнедеятельности человеческого организма определяет необходимость своевременной диагностики патологии глотки и адекватного лечения таких пациентов [1, 2].

Слизистая оболочка ЛОР-органов, в т. ч. и глотки, является входными воротами для большинства респираторных патогенов. Для создания полноценного внешнего барьера от повреждающих агентов различной природы важна ее целостность, что обеспечивается благодаря хорошему кровоснабжению, повышенной регенеративной способности, богатой иннервации и состоянию мест-

ного иммунитета. Местный иммунный статус – это сложный защитный механизм, сформировавшийся в процессе эволюции, который обеспечивает устойчивость организма. Защитную функцию обеспечивают эпителиальные клетки, которые вырабатывают протеины, биостатические продукты секретов, наличие мерцательных клеток [4, 5]. В слюне и слюне содержатся лизосомальные и пищеварительные ферменты, медиаторы, антитела, микроэлементы, витамины. Барьерную роль играют также лейкоциты и лимфоциты, проникающие в полость глотки из кровеносных сосудов слизистой оболочки и лимфаденоидной ткани [4, 6, 7]. Иммунный барьер глотки в значительной степени обусловлен наличием в последней лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками – MALT (mucosa associated lymphoid tissue) системы, в виде скоплений (структуры лимфаденоидного глоточного кольца) и отдельных диффузно рассеянных лимфоидных клеток [8]. Лимфопоэз, образование антител и секреторных Ig, регуляция процессов миграции фагоцитов, экзоцитоза и фагоцитоза, выработка естественных антибиотиков (дефензинов, лактоферрина), протеолитических ферментов (протеазы, липазы, гликозидазы, фосфатазы) и лизоцима, а также ряд других функций обеспечивают активное участие небных миндалин в защитно-приспособительных реакциях человека. Важными с точки зрения формирования патологического процесса являются достаточно часто развивающиеся нарушения опорожнения глубоких разветвленных лакун небных миндалин, в том числе из-за рубцовых сужений их устьев [2, 3, 9].

Жалобы со стороны глотки могут быть проявлениями местного патологического процесса или системных заболеваний. Локальная или мигрирующая боль, дискомфорт, неприятные ощущения, усиливающиеся при глотании и нарушающие прием пищи, першение в покое, чувство инородного тела, гнусавость, ощущение заложенности в ушах, сухой поверхностный кашель, сухость или повышенная саливация – основные клинические проявления патологии глотки. Мучительный болевой синдром часто сопровождается заболеваниями глотки, что обусловлено богатой чувствительной иннервацией, реализующейся ветвями языкоглоточного, тройничного, добавочного и блуждающего нервов, а также нервными волокнами от верхнего шейного узла симпатического ствола. Ряд жалоб может быть спровоцирован и внеглоточными причинами, что требует от врача тщательного дифференциально-диагностического поиска.

Патологию верхних отделов дыхательных путей, в том числе и глотки, могут вызвать более 300 различных микроорганизмов, специфический иммунитет к которым формируется у человека в течение всей жизни. Однако со временем уровень антител ко многим возбудителям снижается, делая организм уязвимым вновь, что способствует значительной частоте развития тонзиллофарингитов. В основе многих инфекций верхних отделов дыхательных путей (фарингиты, тонзиллиты, тонзиллофарингиты, риносинуситы, ларингиты), как правило, лежит вирусная инфекция (около 77% воспалительной патологии имеет вирусную этиологию), однако они часто осложняются бактериальной суперинфекцией экзогенного или эндогенного

происхождения. Здесь необходимо остановиться на роли микрофлоры ротовой полости в норме и патологии, которая представляет собой относительную «константу» конкретных микроорганизмов (аэробная и факультативная анаэробная флора, облигатные анаэробы и непостоянная флора). Являясь мощным фактором стимуляции и индикатором состояния мукозального иммунитета, при различных патологических состояниях она может становиться источником бактериальной суперинфекции. У пациентов с сопутствующим хроническим тонзиллофарингитом в остром периоде ОРЗ происходит снижение активности и численности различных популяций микроорганизмов облигатной микрофлоры полости рта и глотки в результате внедрения вирусных агентов [16].

По данным литературы, в 70% клинических случаев медицинские работники уже при первом обращении с жалобами на боль в глотке назначают больным системные антибактериальные средства, однако такое лечение обязательно показано только при остром тонзиллофарингите, вызванном β -гемолитическим стрептококком группы А. Нерациональная антибактериальная терапия способствует росту резистентных штаммов микроорганизмов, приводит к дисбалансу нормофлоры полости рта и глотки, что влияет на протекторные свойства слизистой оболочки данной анатомической зоны. В подавляющем большинстве случаев при воспалительных заболеваниях глотки наиболее адекватно применять топические лекарственные средства [6, 7, 9, 11, 12].

В настоящее время большое внимание оказывают тем топическим препаратам, которые, помимо антисептического и противовоспалительного действия, оказывают биоценозсберегающий эффект. Одним из таких средств является комбинированный препарат Лизобакт®, выпускаемый фармацевтической компанией «АО Босналек», Босния и Герцеговина. Действующими веществами препарата являются лизоцим – важнейший естественный фактор местного иммунитета и пиридоксин – витамин B6.

Лизоцим – филогенетически древний фермент, который является одним из основных неспецифических факторов местного иммунитета слизистых оболочек. Он представляет собой обширную группу низкомолекулярных белков, хорошо растворимых в воде и буферных растворах при всех значениях pH. Лизоцим, впервые обнаруженный в 1909 г. в белке куриного яйца, впоследствии был выявлен также в различных субстратах человека, животных, растений и микроорганизмов [13]. В макроорганизме он обнаруживается почти во всех тканях и биологических секретах, среди которых по содержанию данного вещества слюна (200 мкг/мл) находится на втором месте после слезной жидкости (7 000 мкг/мл). Ферментативные свойства лизоцима проявляются в способности расщеплять гликозидные связи полиаминосахаров бактериальных пептидогликанов путем гидролиза β -гликозидных связей между остатками N-ацетилмуравовой кислоты и N-ацетилглюкозамина, которые составляют до 50% клеточной стенки грамположительных бактерий и около 10% – грамотрицательных, что и обуславливает его антимикробное действие. Биологическая роль

лизозима этим не ограничивается, он принимает участие в процессах регуляции проницаемости тканевых барьеров, регенерации и заживлении ран полости рта [13, 14]. Особый интерес представляют данные о его регулирующем эффекте в отношении микрофлоры различных биотопов.

Проведенные исследования по оценке эффективности препарата Лизобакт® (Бурмак Ю.Г. и соавт., 2002) у часто и длительно болеющих детей при острых респираторных заболеваниях показали, что его назначение способствует положительной динамике клинических симптомов. У детей, получавших Лизобакт®, отмечали более быстрое купирование интоксикационного синдрома, катаральных явлений, восстановление эмоционального статуса, сна и аппетита. Кроме того, у данной группы больных респираторные заболевания протекали без развития осложнений [10].

Нами была проведена наблюдательная программа по сбору данных по применению препарата Лизобакт® у больных с острым и обострением хронического фарингита и сравнение их с результатами применения топического препарата, активным веществом которого являются антисептики, в рамках рутинной клинической практики. В состав каждой пастилки для рассасывания препарата сравнения входит 0,6 мг амилметакрезоло и 1,2 мг 2,4-дихлорбензилового спирта, оказывающих антисептическое и антимикотическое действие, проявляющих активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов *in vitro*, а также ряд натуральных вспомогательных компонентов для смягчения неприятных ощущений в горле. В программу были включены 60 пациентов с симптомами острого или обострения хронического фарингита в возрасте от 18 до 63 лет, из них 35 женщин, 25 мужчин. Критериями включения были длительность заболевания до 3 суток к моменту обращения, отсутствие на момент обращения показаний к назначению системных антибиотиков и к госпитализации. У больных оценивались клинические субъективные локальные симптомы (ощущение саднения, сухости, першение в глотке, боль в горле в покое, при проглатывании

слюны, во время приема пищи, кашель), общие проявления интоксикации, фарингоскопическая картина (гиперемия и отек слизистой оболочки, лимфоидной ткани глотки, наличие налета на структурах глотки, казеозно-гнойного детрита или жидкого гноя в лакунах небных миндалин, регионарный лимфаденит). Оценка клинических признаков производилась по 4-балльной шкале, где 1 балл – отсутствие, 2 балла – слабая выраженность, 3 балла – умеренная выраженность, 4 балла – значительная выраженность симптома.

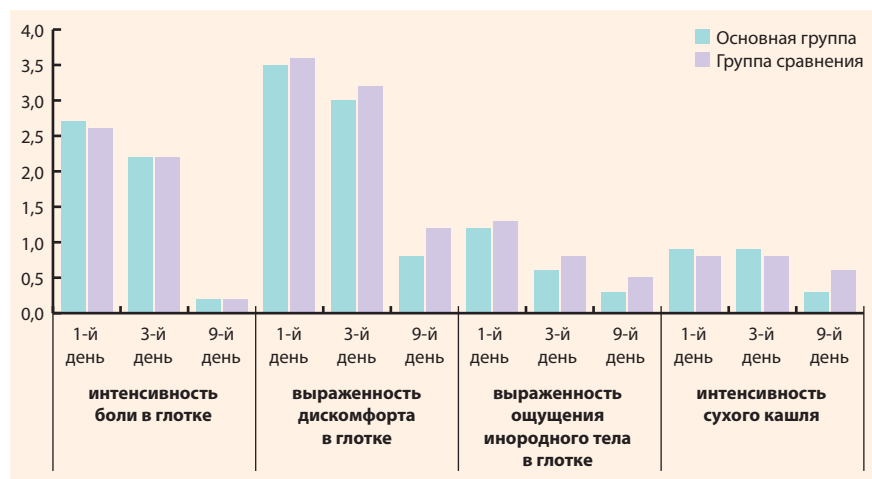
Все пациенты методом случайных чисел были разделены на 2 однородные группы по 30 человек в каждой. Больные основной группы получали в качестве топического препарата Лизобакт® по 2 таблетки 3 раза в день в течение 8 дней, в группе контроля – препарат сравнения по 1 таблетке 6 раз в день в течение 8 дней. Наблюдаемые пациенты не использовали никакие другие топические препараты и немедикаментозные виды лечения. В период наблюдательной программы больные обеих групп были 3 раза осмотрены врачом – в день включения и начала терапии, на 3-й день лечения, на 9-й день наблюдения (через сутки после окончания приема препарата). Мазок из глотки на флору и чувствительность к антимикробным препаратам и назначение терапии были проведены при первом обращении пациента. На 3-й день терапии оценивалась динамика симптомов острого воспалительного процесса в глотке и выявлялись возможные нежелательные явления. На следующий день после окончания приема препаратов, кроме осмотра пациентов, проводился забор материала из глотки для повторного микробиологического исследования.

Результаты проведенного наблюдения показали, что у всех пациентов на фоне лечения достигнуто клиническое выздоровление, динамика изменения симптомов в обеих группах была сопоставимой, однако выраженность дискомфорта и ощущения инородного тела в глотке, интенсивность сухого кашля у больных после курса лечения препаратом Лизобакт® были достоверно ниже, чем в группе сравнения (рис. 1). Данные результаты можно объяснить стимулированием репаративных процессов слизистой оболочки и защитным действием на последнюю пиридоксина, являющегося компонентом данного лекарственного средства.

Побочных и нежелательных явлений, требующих отмены препарата, ни у одного из наблюдаемых больных как основной, так и контрольной группы отмечено не было. В группе сравнения у одного пациента отмечалось сохранение болевых ощущений и усиление сухого кашля к окончанию курса лечения на фоне улучшения фарингоскопической картины, что обусловило необходимость назначения дополнительной терапии.

Несмотря на то что при остром и обострении хронического фарингита

Рисунок 1. Динамика жалоб пациентов с фарингитом на фоне лечения



ЛИЗОБАКТ®

ЛЕЧИТ ГОРЛО ЕСТЕСТВЕННО!



- УСТРАНЯЕТ ПРИЧИНУ **БОЛИ В ГОРЛЕ**
- ОБЛАДАЕТ ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ:
БАКТЕРИИ, ВИРУСЫ, ГРИБЫ
- СОХРАНЯЕТ ПОЛЕЗНУЮ МИКРОФЛОРУ*
- УСКОРЯЕТ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ*



ЛИЗОЦИМ – ЕСТЕСТВЕННЫЙ ДЛЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ФЕРМЕНТ.



* Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Инфекционные болезни. 2009. 7(1). С. 69–72.

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ**

основными этиотропными факторами являются вирусы, микробный пейзаж глотки оказывает большое значение на течение и исход патологического процесса. Нормальная микрофлора участвует в обменных и защитных процессах, обеспечивает антагонизм по отношению к патогенам и колонизационную резистентность слизистой оболочки, препятствует выделению токсинов патогенными бактериями и выполняет иммуногенную функцию. Стабильность нормальной микрофлоры и предотвращение колонизации слизистой оболочки организма человека посторонними микроорганизмами обеспечивается определенными механизмами; именно вирусная инвазия является одним из значимых факторов негативного влияния на вышеуказанные процессы. Нормализация микробного пейзажа глотки способствует более быстрому разрешению воспалительного процесса и репарации поврежденных различными агентами тканей [16].

Анализ результатов микробиологического исследования наблюдаемых нами пациентов с острым и обострением хронического фарингита показал, что у 43% больных до начала лечения был выявлен *Staphylococcus aureus*, КОЕ 10^5 – 10^7 . Среднее количество патогенов у одного больного составило $1,8 \pm 2$, что говорит о превалировании микст-флоры у пациентов. На рисунке 2 показан видовой состав микрофлоры пациентов до лечения и после.

Рисунок 2. Общие показатели микробиологического исследования глотки наблюдаемых больных до и после лечения

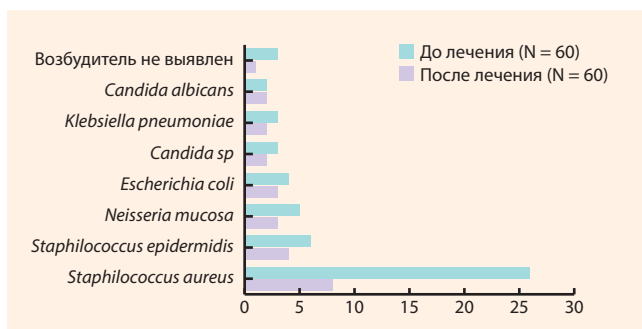
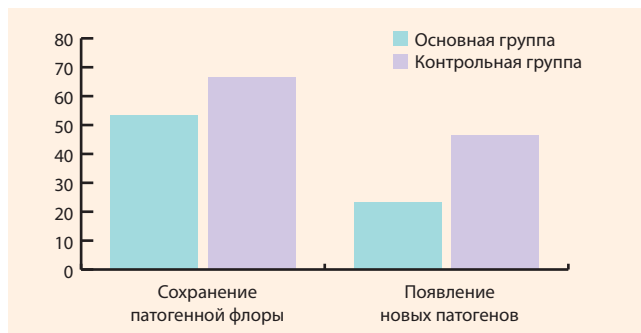


Рисунок 3. Появление новых патогенов или хотя бы одного в сравниваемых группах



На рисунке 3 представлены результаты элиминации микробных агентов и появление новых микроорганизмов слизистой оболочки глотки в сравниваемых группах до и после лечения.

Под сохранением патогенной флоры подразумевается отсутствие элиминации хотя бы одного из микробных агентов через сутки после окончания лечения. Данные элиминации и неэлиминации хотя бы одного возбудителя в группе больных, получавших Лизобакт®, достоверно отличаются от группы сравнения. Появление нового патогена после лечения может говорить о бактериальном суперинфицировании. У 77% пациентов, получавших Лизобакт®, данного явления не было выявлено, что может свидетельствовать о местном иммуносберегающем эффекте препарата. В группе сравнения данный показатель составил всего 53%.

Таким образом, использование препарата Лизобакт® в терапии пациентов с острым и обострением хронического фарингита является оправданным, способствует купированию воспалительного процесса и предупреждению бактериального суперинфицирования. Лизобакт®, обладающий выраженным противовоспалительным, антисептическим действием и дополнительно иммуномодулирующим, является эффективным средством лечения и профилактики инфекционных заболеваний глотки у пациентов различных возрастных групп.



ЛИТЕРАТУРА

- Рязанцев С.В., Кочеровец В.И. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха. Методические рекомендации. СПб., 2008. 98 с.
- Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. Клинические рекомендации. Москва. <http://glav-otolar.ru/wp-content/uploads/2015/02/KP-O.Тонзиллофарингит-утвержденный.doc>. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008911.pub2/full>.
- Пальчун В.Т. и др. Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960 с.
- Туровский А.Б., Талалайко Ю.В. Медикаментозная терапия острых воспалительных заболеваний глотки. РМЖ, 2011, 24: 1501-1505.
- Никифорова Г.Н., Золотова А.В., Свистушкин М.В. Боль в глотке: причины возникновения и способы лечения. Фарматека: к конгрессу «Человек и лекарство», 2015, 6: 25-29.
- ESCMID Sore Throat Guideline Group. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.*, 2012 Apr, 18.
- Vicedomini D, Lalinga G, Lugli N, D'Avino A. Diagnosis and management of acute pharyngotonsillitis in the primary care pediatrician's office. *Minerva Pediatr*, 2014 Feb, 66(1): 69-76.
- Быкова В.П., Сатдыкова Г.П. Морфофункциональная организация лимфоэпителиальных органов глотки человека. *Известия АН. Серия биологическая*, 2002, 4: 463-471.
- Арефьева Н.А. Тонзиллярная патология. Современное состояние проблемы. *Вестник оториноларингологии*, 2012, 6: 10-13.
- Юлиш Е.И. Факторы местного иммунитета при респираторных инфекциях и методы их активации. *Здоровье ребенка*, 2010, 5: 63-67.
- Cots JM, Alós JL, Bárcena M, Bolea X, Cañada JL, Gómez N, Mendoza A, Vilaseca I, Llor C. Recommendations for management of acute pharyngitis in adults. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2016 Nov, 34(9): 585-594.
- Gwaltney JM. In: Mandell G. L., Bennet J. E., Dolin R. eds. Principles and practice of infectious diseases. New York, 1995.
- Dajani R, Zove S, Taft P. Lisozyme secretion by submucoasal glands protects the airway from bacterial. *Ann. J. Res. Cell Mol. Biol.*, 2005, 32(6): 548-552.
- Инструкция к медицинскому применению препарата Лизобакт. <http://lisobact.ru/>.
- Chernyshov AV, Melnicov OF. Tonsillar lymphocyte subsets in tonsillitis and hyperplasia. 7th Internat Congress of Mucosal Immunology (Prague, Czechoslovakia, August 16-20, 1992). *Abstr. Prague*, 1992, 41.
- Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардаская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей. *Инфекционные болезни*, 2009, 7(1): 69-72.

А.А. КРИВОПАЛОВ¹, к.м.н., Ю.К. ЯНОВ¹, академик РАН, И.И. ЧЕРНУШЕВИЧ¹, д.м.н., А.Ю. ЩЕРБУК², д.м.н., Ю.А. ЩЕРБУК², академик РАН, С.А. АРТЮШКИН³, д.м.н., З.Н. ШАРДАНОВ³, В.А. ШАТАЛОВ¹, С.В. ШЕРВАШИДЗЕ¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

АЛГОРИТМ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

ПАЦИЕНТАМ С ОТОГЕННЫМИ И РИНОСИНУСОГЕННЫМИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ВНУТРИЧЕРЕПНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

В статье представлен ретроспективный анализ 303 законченных клинических случаев лечения пациентов, пролеченных в связи с патологией лор-органов, осложненной гнойно-воспалительными внутричерепными заболеваниями и сепсисом, поступивших на лечение в многопрофильные стационары субъектов РФ за период 2000–2014 гг. При оценке состояния больных и динамики течения заболевания были использованы шкалы интегральной и количественной оценки выраженности синдрома системного воспалительного ответа: шкала SOFA, позволяющая оценить уровень органной дисфункции, шкала тяжести больного APACHE II и шкала комы Glasgow. Исход заболевания находится в прямой зависимости от ранней комплексной диагностики поражения жизненно важных органов и систем организма, своевременного начала специализированного лечения.

Ключевые слова: оториноларингологическая специализированная помощь, сепсис, внутричерепные осложнения.

A.A. KRIVOPALOV¹, PhD in medicine, Y.K. YANOV¹, academician of the RAS, I.I. CHERNUSHEVICH¹, MD, A.Y. SCHERBUK², MD, Yu.A. SCHERBUK², academician of the RAS, S.A. ARTYUSHKIN³, MD, Z.N. SHARDANOV³, V.A. SHATALOV¹, S.V. SHERVASHIDZE¹

¹ St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, MoH RF

² Saint-Petersburg State University

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, MoH RF

AN ALGORITHM OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH OTOGENIC AND RHINOSINUSOGENIC PURULENT INTRACRANIAL COMPLICATIONS

The article highlights a retrospective study of 303 cases of completed clinical management of patients treated for ENT pathology complicated by purulent intracranial inflammatory diseases and sepsis, admitted to multi-specialty hospitals of the RF subjects during the period 2000–2014. To evaluate the condition of patients and changes in course of the disease, the integral and quantifying scores to assess the severity of the systemic inflammatory response syndrome were used: SOFA, which allows to evaluate the level of organ dysfunction, the APACHE II severity of disease score and the Glasgow coma scale. The outcome is directly dependent on early comprehensive diagnosis of injury to the vital organs and systems of the body, timely initiation of specialized treatment.

Keywords: specialized ENT care, sepsis, intracranial complications.

ВВЕДЕНИЕ

Отогенные и риносинусогенные гнойно-воспалительные внутричерепные осложнения (ВЧО) до настоящего времени являются актуальной проблемой оториноларингологии. По данным главных специалистов-оториноларингологов 34 субъектов Российской Федерации, средний показатель летальности при отогенных внутричерепных осложнениях составил 19,7%, при риносинусогенных осложнениях – 13,2%, при сочетании ото- и риносинусогенной этиологии – 34,6%. Высокий уровень летальности при данной патологии обусловлен общей тяжестью состояния больных при госпитализации: синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), интоксикационным и очаговым поражением головного мозга [3–4, 7]. Важнейшей проблемой, влияющей на результаты лечения больных с тяжелыми гнойно-септическими и внутричерепными осложнениями, является сложность диагностики этой патологии, обусловленная полиморфизмом клинической картины заболевания [8–11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ эффективности дифференцированного подхода к диагностике и лечению больных с отогенными и риносинусогенными гнойно-воспалительными внутричерепными осложнениями с использованием современных критериев оценки тяжести общего состояния и стратификации риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование представлено ретроспективным анализом 303 законченных клинических случаев пациентов, пролеченных на базе многопрофильных стационаров субъектов РФ (Кабардино-Балкария, Санкт-Петербург, Курская, Челябинская, Иркутская области, Красноярский край) за период с 2009 по 2014 г. Всего под наблюдением находились 199 (65,6%) мужчин и 104 (34,4%) женщины в возрасте от 15 до 85 лет. У 177 (58,4%) пациентов наблюдались отогенные ВЧО, у 100 (33,0%) – риносинусо-

генные, тогда как 26 (8,6%) пациентов были прооперированы по поводу ВЧО смешанного генеза. Острый характер инфекционного процесса имел место у 152 (50,2%) больных, хронический – у 139 (45,9%), сочетание острого и хронического – у 12 (3,9%) человек. Для включения пациентов в исследование была проведена оценка следующих критериев: наличие острых или хронических воспалительных заболеваний среднего уха, околоносовых пазух, сопровождающихся гнойным поражением головного мозга, синдромом системной воспалительной реакции.

Была использована общепринятая классификация синдрома системной воспалительной реакции (CCBR) и сепсиса ACCP/SCCM по J.-L. Vincent et al., 1996 [9]. Для ранней дифференциальной диагностики сепсиса была применена шкала SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), позволяющая оценить уровень полиорганной дисфункции. В определении тяжести септического процесса, основанной на клиническо-лабораторных данных, была применена балльная шкала оценки состояния больного APACHE II (Acute Physiology And Critical Health Evaluation), что позволило объективизировать тяжесть состояния пациентов с учетом возраста и наличия сопутствующих заболеваний [8–11]. Для обработки всей полученной информации использовали методы описательной и аналитической статистики [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Организация медицинской помощи больным с отогенными и риносинусогенными гнойно-воспалительными внутричерепными осложнениями включала в себя 3 этапа: первичной медицинской помощи, специализированной помощи и реабилитационной.

В целях оптимизации диагностики изучаемой патологии на первичном медико-санитарном этапе основные дифференциальные симптомы заболевания были объединены в 3 группы базовых клинических критериев:

- оториноларингологические;
- неврологические;
- общеклинические.

Для постановки первичного диагноза ото- и риносинусогенного гнойно-воспалительного ВЧО необходимо выявление у больного при обследовании одного и более критериев (симптомов) из каждой клинической группы. При тяжелом состоянии больного выполняли неотложные лечебные мероприятия, включающие в себя обеспечение адекватной вентиляции легких и оксигенации, поддержание стабильной системной гемодинамики. При установленном первичном диагнозе осложненного течения инфекционно-воспалительного заболевания осуществляли раннее начало эмпирической антибактериальной терапии: болюсное внутривенное введение 500 мг левофлоксацина или 2 г цефтриаксона в комбинации с амикацином и метронидазолом.

При поступлении больного в многопрофильный стационар его общий осмотр незамедлительно осуществлял дежурный (ответственный) врач совместно с оторино-

ларингологом и нейрохирургом, выполняли оториноларингологическое, неврологическое, лабораторное обследование, использовали лучевые методы диагностики. Для уточнения диагноза проводили экстренные консультации анестезиолога-реаниматолога, терапевта, офтальмолога, челюстно-лицевого хирурга, инфекциониста, рентгенолога, клинического фармаколога. Оценку общей тяжести состояния больного, выраженность органо-системных нарушений, прогноз заболевания и стратификацию риска предстоящей операции, а также отделение для дальнейшего лечения пациента определяли с использованием шкал интегральной оценки SOFA и APACHE II [9, 11]. Для проведения интенсивной терапии в предоперационном периоде больного переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) гнойно-септического центра или ОРИТ общего профиля [2].

По данным главных специалистов-оториноларингологов 34 субъектов Российской Федерации, средний показатель летальности при отогенных внутричерепных осложнениях составил 19,7%, при риносинусогенных осложнениях – 13,2%, при сочетании ото- и риносинусогенной этиологии – 34,6%

Хирургическую санацию очага инфекции проводили незамедлительно после стабилизации состояния больного. При этом осуществляли:

■ хирургическую санацию среднего и внутреннего уха: антромастоидотомию/радикальную операцию на ухе, обнажение твердой мозговой оболочки средней и задней черепных ямок, опорожнение экстрадуральных абсцессов, при тромбозе сигмовидного синуса – тромбэктомия, при распространенном тромбозе – комбинированное лечение совместно с нейрохирургом [7];

■ хирургическую санацию околоносовых пазух: пункцию и дренирование (при отсутствии признаков инфекционной деструкции по данным КТ), экстраназальные (радикальные) операции, эндоскопические эндоназальные операции, сочетанные операции (экстра + эндо + реконструкция внутриносовых структур), вскрытие и дренирование фурункула (карбункула) носа, хирургическую санацию локальных гнойных осложнений, комбинированные операции при глазничных осложнениях и мозговых абсцессах [7];

■ неотложную хирургическую санацию субдуральных абсцессов: наложение трепанационных отверстий (только при крайне тяжелом состоянии больного), костно-пластическую трепанацию черепа со вскрытием и дренированием субдуральных абсцессов [1–2, 6];

■ хирургическое лечение абсцессов головного мозга, используя дифференцированный подход в зависимости от патогистологической стадии процесса (по данным КТ/МРТ) и общей тяжести состояния пациента: стереотаксическую пункцию-аспирацию абсцесса с эндоскопическим видеомониторингом, радикальное удаление абсцесса головного мозга [1–2, 6].

Интенсивная терапия больного в реанимационном отделении сочетала в себе протокол лечения сепсиса и рекомендации по ведению больных после нейрохирургических операций [2, 8–11]. При этом основными направлениями лечения терапии были:

■ эмпирическая антибактериальная терапия: карбапенемы (меропенем, эртапенем, имипенем, имипенем/целластатин, дорипенем) в сочетании с амикацином и метронидазолом;

■ этиотропная антибактериальная терапия после верификации патогена: при *Pseudomonas aeruginosa* – продолжение стартовой терапии; при метициллин(оксациллин)-чувствительных штаммах стафилококков, при *Streptococcus pneumoniae*, *Proteus mirabilis* – назначение современных фторхинолонов с выраженной активностью против грамположительной и грамотрицательной условно-патогенной микрофлоры: левофлоксацин в сочетании с амикацином, метронидазолом; при MRSA/MRSE – линезолид/ванкомицин + амикацин + метронидазол; при *E. coli*, *Klebsiella* spp., энтерококках, коринеформных бактериях – цефепим/цефтаролин + амикацин + метронидазол; при *Acinetobacter baumannii* – цефоперазон/сульбактам;

■ интенсивная медикаментозная терапия: антимадиаторная, метаболическая, дегидратационная, противосудорожная, седативная, иммунозаместительная, коррекция нарушений гемостаза; экстракорпоральная детоксикация: плазмообмен, гемофильтрация, ликворосорбция, респираторная поддержка, нутритивная поддержка;

■ КТ и МРТ головного мозга, височных костей, околоносовых пазух, выполняемые в плановом порядке при условии стабильного состояния больного 1 раз в 5–7 дней во время проведения антибактериальной терапии, а также проводимые в срочном порядке при ухудшении состояния [2, 6].

Реабилитационный этап для пациентов с ото- и риносинусогенными гнойно-воспалительными ВЧО, нуждающихся в продолжении лечения, проводили в условиях восстановительно-реабилитационных отделений, а также в санаторно-курортных условиях.

Общая больничная летальность составила 15,2% (46 пациентов): 14,5% (26 пациентов) в группе отогенных ВЧО, 13,1% (13 пациентов) – в группе риносинусогенных ВЧО и 28,0% (7 пациентов) – при сочетании данных нозологий. Среди выживших 257 пациентов инвалидизация наступила в 62 случаях (24,1%). Разработанный клинко-диагностический алгоритм был использован в лечении 81 (26,7%) пациента, что способствовало четырехкратному снижению больничной летальности в данной группе наблюдения и увеличению частоты положительных результатов лечения в 1,3 раза.

Анализ клинической и медико-организационной информации показал, что летальность больных с ото- и риносинусогенными гнойно-воспалительными ВЧО главным образом обусловлена исходной тяжестью общего состояния, синдромом системной воспалительной реакции, тяжелым сепсисом, глубоким воспалительным поражением головного мозга (шкала SOFA, APACHE II), фоновыми инфекциями, сопутствующими локальными гнойными осложнениями [2, 5, 7–10].

На уровне специализированного многопрофильного стационара наибольшее влияние на исход лечения оказывают интраоперационные и терапевтические факторы. Применение же современных методов нейровизуализации и нейрохирургического доступа при оперативном лечении ото- и риносинусогенных абсцессов головного мозга существенно снижало вероятность летальности и инвалидности. На этапе интенсивного лечения эффективная адекватная антибактериальная терапия, а особенно применение внутриартериальной инфузии препаратов, эффективно преодолевающих гематоэнцефалический барьер, значительно снижает риск летального исхода [1–2, 6].

ВЫВОДЫ

В целях ранней диагностики синдрома системного воспалительного ответа, сепсиса, органосистемных нарушений у пациентов с гнойно-воспалительными отогенными и риносинусогенными ВЧО необходима динамическая интегральная и количественная оценка состояния пациента с использованием шкал SOFA и APACHE II. Практическое применение дифференцированного подхода и комплексного алгоритма при оказании медицинской помощи, раннее начало эмпирической и этиотропной терапии показало свою клиническую эффективность, что является основанием для широкого применения в клинической практике.



ЛИТЕРАТУРА

1. Гринберг М.С. Нейрохирургия: пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 1008 с.
2. Древалев О.Н., Джинджихадзе Р.С., Шагинян Г.Г., Кузнецов А.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению абсцессов головного мозга, внутричерепных эпидуральных и субдуральных эмпием. М., 2015. 28 с.
3. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Астащенко С.В., Щербук А.Ю. и др. Демографические и клинко-эпидемиологические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе. *Рос оторинолар*, 2016, 80(1): 48–60.
4. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Корнеев А.А., Щербук А.Ю., Артюшкин С.А. и др. Эпидемиологические и демографические особенности внутричерепных ото- и риносинусогенных гнойно-воспалительных осложнений в Российской Федерации. *Вестн. хир. им. И.И. Грекова*, 2016, 175(2): 36–42.
5. Смелов П.А. Подходы к построению системы статистических показателей деятельности системы здравоохранения. *Статистика и экономика*, 2015, 3: 208–210.
6. Щербук А.Ю., Шулев А.Ю., Орлов В.П., Мартынов Б.В. Осложнения повреждений черепа и головного мозга. Под ред. Б.В. Гайдара. Практическая нейрохирургия: рук. для врачей. СПб.: Гиппократ, 2002: 136–152.
7. Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Шаталов В.А., Щербук А.Ю. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика внутричерепных осложнений воспалительных заболеваний ЛОР-органов в условиях Восточно-Сибирского региона. *Вестн. хир. им. И.И. Грекова*, 2016, 175(1): 18–25.
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*, 1992, 101(6): 1644–1655.
9. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*, 1996, 22(7): 707–710.
10. Vogel TR. Update and Review of Racial Disparities in Sepsis. *Surgical Infections*, 2012, 13(4): 203–208.
11. Waters M, Nightingale P, Edwards JD. Apache II scores. *Anaesthesia*, 2007, 43(10): 896–897.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ДЛЯ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

Острый средний отит – это остро развившееся воспаление полостей среднего уха, проявляющееся одним или несколькими характерными симптомами (боль в ухе, повышение температуры, выделения из уха, снижение слуха, у детей – возбуждение, раздражительность, рвота, понос). Использование клинических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины, позволяет точно диагностировать заболевание и избежать необоснованного назначения антибактериальных препаратов. К методам инструментальной диагностики острого среднего отита относят пневматическую отоскопию, тимпанометрию и спектральную акустическую градиентную рефлектометрию. Антибактериальная и симптоматическая терапия, включающая анальгетики, антипиретики, нивелирует общие и местные симптомы заболевания в течение 48–72 ч.

Ключевые слова: острый средний отит, клинические рекомендации, отоскопия, особенности антибактериальной терапии у детей.

A.I. KIRDEEVA, S.Y. KOSYAKOV, MD, Prof.

Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ALGORITHM FOR ACUTE OTITIS MEDIA

Acute otitis media is acutely developed inflammation of the middle ear cavities manifested by one or more characteristic symptoms (earache, fever, discharge from ear, hearing loss in children - excitement, irritability, vomiting, diarrhea). The use of clinical guidelines based on the principles of evidence-based medicine allows accurately diagnosing the disease and avoiding the unnecessary use of antibiotics. Methods of instrumental diagnostics of acute otitis media include pneumatic otoscopy, tympanometry and spectral gradient acoustic reflectometry. Antibacterial and symptomatic treatment, including analgesics, antipyretics, eliminates the general and local symptoms within 48-72 h.

Keywords: acute otitis media, clinical guidelines, otoscopy, peculiarities of antibacterial therapy in children.

ВВЕДЕНИЕ

Острый средний отит (ОСО) является одной из наиболее частых причин обращения к врачу и назначения антибиотиков у детей. За год регистрируется 709 млн случаев данной патологии [1]. Заболеваемость ОСО в мире составляет 10,8%, более половины случаев приходится на детей до 5 лет. В развитых странах более 80% детей старше 3 лет перенесли по меньшей мере один эпизод заболевания [2]. Несмотря на то что в большинстве случаев полное выздоровление происходит в течение 1–2 недель, заболеваемость рецидивирующим ОСО остается высокой: 5–15% детей переносят 4 и более эпизода заболевания в год [2]. ОСО – бактериальная инфекция, представляющая угрозу развития гнойных осложнений и снижения слуха. Тугоухость у детей в значительной мере влияет на процесс развития речи, обучения и коммуникации. Правильная терапевтическая тактика, основанная на современных клинических рекомендациях, позволит избежать осложнений ОСО и негативного влияния на слух у детей.

ПАТОГЕНЕЗ

Анатомические особенности слуховой трубы играют важную роль в распространении инфекции из носоглотки

в среднее ухо, а горизонтальное положение, типичное для детей младшего возраста, является предрасполагающим фактором к развитию ОСО. Во время активного роста ребенка угол наклона слуховой трубы увеличивается с 10 до 45°, а длина – с 13 до 35 мм. Данный период также связан с созреванием иммунной системы. Реснитчатые клетки респираторного эпителия синтезируют ряд антибактериальных белков, в частности лизоцим. Мукоцилиарная система способствует продвижению секрета от барабанной полости к носоглотке, препятствуя колонизации слизистой оболочки отопатогенами.

Острый средний отит – это остро развившееся воспаление полостей среднего уха, проявляющееся одним или несколькими характерными симптомами (боль в ухе, повышение температуры, выделения из уха, снижение слуха, у детей – возбуждение, раздражительность, рвота, понос) [3].

Колонизация слизистой оболочки среднего уха бактериальными патогенами может происходить как вследствие острой респираторной вирусной инфекции, так и самостоятельно. Воспалительный отек распространяется из полости носа и носоглотки к слуховой трубе.

Обструкция слуховой трубы приводит к нарушению вентиляции и формированию отрицательного давления в среднем ухе. Слизистая оболочка барабанной полости реагирует на изменение давления экссудацией. Инфи-

цирование жидкости и рост колоний бактерий сопровождаются клиническими проявлениями заболевания – взбуханием, отеком, гиперемией барабанной перепонки и оталгией. Экссудат может сохраняться в барабанной полости в течение нескольких месяцев, несмотря на стихание воспалительной реакции [4].

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

У детей младшего возраста наблюдаются неспецифические симптомы, такие как лихорадка, беспокойство, головная боль, апатия, нарушение сна, тошнота, диарея, отказ от еды. Жар отмечается у 30–60% детей, при этом повышение температуры тела выше 40 °С нетипично для неосложненного течения заболевания [5].

Оталгия – частый, но не обязательный симптом отита у детей. Согласно исследованию [6], сильная боль в ухе наблюдалась в 42%, а отсутствовала вовсе – в 17% случаев. Дети старшего возраста жалуются на ушную боль более часто.

Диагностика острого среднего отита у детей порой представляет нелегкую задачу, что связано с неспецифичностью жалоб и отоскопической картины. Точный диагностический алгоритм с использованием инструментальных методов обследования помогает идентифицировать патологию и избежать развития возможных осложнений.

Отоскопия – важнейший этап в диагностике острого среднего отита. Качество выполнения манипуляции во многом зависит от технических характеристик отоскопа. Согласно клиническим рекомендациям, отоскопия должна выполняться при яркости в 1 000 люкс и более, а замена источника света выполняться не реже одного раза в 2 года [7]. Перед выполнением отоскопии необходимо оценить состояние наружного слухового прохода и ушной раковины. Часто барабанная перепонка визуализируется лишь частично, вследствие обструкции наружного слухового прохода серными массами. У ¾ детей как минимум 25% наружного слухового прохода obturated ушной серой [7]. В случаях когда удаление серных масс при помощи аттикального зонда чревато перфорацией барабанной перепонки, можно промыть слуховой проход теплой водой.

Согласно исследованию, сильная боль в ухе наблюдалась в 42%, а отсутствовала вовсе – в 17% случаев. Дети старшего возраста жалуются на ушную боль более часто

Взбухание барабанной перепонки – патогномоничный признак острого среднего отита. В крупномасштабных исследованиях взбухание, снижение подвижности и изменение цвета барабанной перепонки наблюдались в 83% случаев ОСО [8].

Взбухание начинается в задневерхних отделах барабанной перепонки, при этом рукоятка молоточка становится плохообозримой, опознавательные знаки сглажи-

ваются. В случае тяжелого течения заболевания барабанная перепонка может напоминать пончик: выраженное взбухание по краям вследствие скопления гноя со втянутым центром, соответствующим umbo.

Боль в ухе также непатогномоничный симптом ОСО и может быть вызвана ретракцией барабанной перепонки при экссудативном отите

Изменение цвета и прозрачности барабанной перепонки должно также оцениваться врачом при выполнении отоскопии. Гиперемия барабанной перепонки может быть интерпретирована как признак не только воспаления, но и реактивной вазодилатации вследствие манипуляций в слуховом проходе, плача ребенка или повышения температуры тела [7]. Так, гиперемия по периферии барабанной перепонки и в области рукоятки молоточка часто наблюдается при плаче. Специфичность данного симптома невысока: по данным исследований, гиперемия БП без взбухания наблюдается в 15% случаев ОСО [8].

Уровень жидкости, пузырьки воздуха или снижение прозрачности барабанной перепонки (БП) – признаки жидкости в среднем ухе, обладающие низкой специфичностью для дифференциальной диагностики острого среднего и экссудативного отита [7].

Снижение подвижности барабанной перепонки может быть интерпретировано врачом как экссудат, атрофия барабанной перепонки после перфорации или шунтирования, тимпаносклероз или мирингосклероз [7].

Таким образом, единственным патогномоничным симптомом заболевания является взбухание барабанной перепонки. Жидкость в барабанной полости на фоне признаков системной воспалительной реакции может быть также интерпретирована врачом как острый средний отит.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Даже опытные специалисты в некоторых случаях испытывают трудности в дифференциальной диагностике ОСО и экссудативного отита. Неспецифические симптомы, наблюдаемые у детей младшего возраста, могут являться проявлениями ОРВИ. Литературные данные свидетельствуют о том, что острый назофарингит ассоциирован с ОСО в 95% случаев [9].

Как ОСО, так и ЭСО может сопровождаться острой вирусной инфекцией, ринореей, заложенностью носа, лихорадкой. Несмотря на то что ЭСО не сопровождается острым воспалением, сопутствующая инфекция верхних дыхательных путей может провоцировать повышение температуры тела [10]. Боль в ухе также непатогномоничный симптом ОСО и может быть вызвана ретракцией барабанной перепонки при экссудативном отите [7].

Несмотря на то что экссудативный отит обычно следует за острым средним отитом, он также может являться его прекурсором. В случае когда дебют ЭСО происходит на

фоне перенесенного ОСО, экссудат может присутствовать в барабанной полости более 3 месяцев [11].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Согласно данным клинических рекомендаций, диагноз *острый средний отит* у детей не может быть диагностирован при отсутствии экссудата в барабанной полости [7]. Выполнение данных манипуляций обязательно для пациентов с взбуханием БП, в частности у детей, когда манипуляция может быть весьма болезненной. Для качественного выполнения пневматической отоскопии необходим плотный контакт между слуховым проходом и инструментом, в связи с чем начинать процедуру рекомендовано с инсультатора с наибольшим диаметром (4 мм для детей), постепенно уменьшая размер до необходимого [12].

Чувствительность пневматической отоскопии составляет 87%, а специфичность 89% [11].

Принцип спектральной градиентной акустической рефлектометрии основан на анализе характеристик отраженной звуковой волны. Метод позволяет косвенно судить о наличии жидкости в барабанной полости. Совместно с тимпанометрией рефлектометрия может служить полезным инструментом для диагностики острого среднего отита. Специфичность метода составляет 95% [11].

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению острого среднего отита Американской академии педиатрии и Американской академии семейных врачей, устранение боли является необходимой задачей в терапии острого среднего отита, особенно в первые 24 ч заболевания

Тимпанометрия позволяет идентифицировать взбухание, ретракцию или перфорацию барабанной перепонки. Также метод может быть использован для диагностики состоятельности тимпаностомических трубок. Сравнивая тимпанометрию и спектральную акустическую рефлектометрию, последняя является более доступной в использовании у детей раннего возраста, так как может выполняться, когда ребенок плачет, вертится и мешает исследованию. Однако этот метод, к сожалению, не получил распространения в нашей стране.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель острого среднего отита может быть установлен по данным посева аспирированной жидкости из барабанной полости при выполнении миринготомии. Этиологическая диагностика не имеет клинической ценности в случаях эффективности эмпирической антибактериальной терапии. Результаты микробиологического исследования позволяют решить вопрос о необходимости продолжения антибактериальной терапии. Эвакуация

содержимого из барабанной полости обычно сопровождается выраженным улучшением состояния. Показаниями к миринготомии являются тяжелое течение заболевания, иммунодефицитные состояния и неэффективность эмпирической терапии [4].

Микробиологические исследования секрета указывают на комбинированную бактериально-вирусную инфекцию в 2/3 случаев острого среднего отита. Наиболее частые бактериальные возбудители инфекции – *S. pneumoniae*, *nontypeable H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Использование техники ПЦР позволило выявить вирусных патогенов острого среднего отита. К ним относятся респираторный синцитиальный вирус, пикорнавирусы, коронавирусы, вирус гриппа [13].

S. pneumoniae – встречается примерно в 50% тяжелых случаев отита у детей, особенно в раннем возрасте [14]. Клинические проявления характеризуются лихорадкой, выраженной оталгией, высоким риском возможных осложнений. Пневмококковый отит ассоциирован с выраженным местным воспалительным ответом [15].

H. influenzae – встречается примерно у 45% детей с тяжелым течением заболевания, рефрактерным к антибактериальной терапии [16]. Воспалительный процесс чаще двусторонний. Клиническое течение ассоциировано с явлениями конъюнктивита, отсутствием выраженных воспалительных изменений барабанной перепонки. Отит-конъюнктивит – синдромокомплекс, включающий острый средний отит и гнойный конъюнктивит. Оталгия при этом обычно сопутствует появлению офтальмологических симптомов. Типичный возбудитель – гемофильная палочка, но могут встречаться и другие микроорганизмы. Инфекция в большинстве случаев поддается антибактериальной терапии, низок риск повторного эпизода отита [16, 17].

Group A Streptococcus – нетипичный возбудитель заболевания, чаще встречается среди детей старшего возраста. Для стрептококкового отита характерно течение с развитием осложнений – перфораций БП, мастоидитов. При этом явления интоксикации, воспалительные изменения респираторного тракта не выражены [17].

Микст-инфекция – *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типична для детей с персистирующей и рецидивирующей формой острого среднего отита во многих странах. Данные микроорганизмы склонны к формированию биопленок на слизистой оболочке [17, 18].

Другие микроорганизмы: *Escherichia coli* встречается у детей первых месяцев жизни, *Pseudomonas aeruginosa* – специфический возбудитель хронического гнойного среднего отита, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* идентифицированы у детей младше 6 месяцев [18].

ЛЕЧЕНИЕ

В большинстве случаев при назначении антибактериальной терапии системные и местные проявления острого среднего отита нивелируются в течение 24–72 ч [18]. Согласно результатам метаанализа [19], боль в ухе сохраняется дольше у пациентов, не получавших антибиотики.

Экссудат в барабанной полости может сохраняться в течение длительного времени вне зависимости от терапевтической тактики [22].

Несмотря на то что ОСО в большинстве случаев не является опасным для жизни состоянием, симптомы заболевания могут значительно нарушать привычную дневную активность. Боль имеет наиболее важное значение в восприятии пациентом своего состояния и является частой причиной обращения к врачу.

Топические анальгетики воздействуют непосредственно на рецепторные окончания нервных волокон, вызывая уменьшение импульсации от барабанной перепонки

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению острого среднего отита Американской академии педиатрии и Американской академии семейных врачей (American Academy of Pediatrics (AAP), the American Academy of Family Physicians (AAFP)), устранение боли является необходимой задачей в терапии острого среднего отита, особенно в первые 24 ч заболевания [23].

В случае выбора тактики динамического наблюдения, без назначения антибиотиков, актуальность местного анальгезирующего препарата только возрастает. Устранение оталгии позволит наблюдать за состоянием пациента, не заставляя его терпеть боль. Подобная тактика лечения позволит избежать необоснованного назначения антибиотиков.

Барабанная перепонка обладает обильной чувствительной иннервацией, что объясняет выраженный болевой синдром, сопровождающий острый средний отит. Топические анальгетики воздействуют непосредственно на рецепторные окончания нервных волокон, вызывая уменьшение импульсации от барабанной перепонки.

Отипакс – комбинированный местный анальгетик, в состав которого входят феназон и лидокаина гидрохлорид в дегидратированном глицерине. Благодаря такому составу препарат может действовать сразу в нескольких направлениях. Феназон – нестероидное противовоспалительное средство, производное пиразолона. Оказывает анальгезирующее и противовоспалительное действие благодаря способности опосредованно ингибировать синтез простагландинов. Лидокаин обладает местноанестезирующим действием, что обусловлено блокадой потенциал-зависимых Na⁺-каналов, что препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов. Дополнительный эффект Отипакса связывают с гигроскопической активностью глицерина, входящего в их состав [25]. Последний, вероятно, снижает давление экссудата на БП.

Ушная боль при остром среднем отите связана с несколькими механизмами. К структурам, обладающим обильной чувствительной иннервацией, относят барабанную перепонку, периостеум сосцевидного отростка, мукопериостеум барабанной полости. Процесс воспаления

Отипакс®

Ушные капли для снятия боли и воспаления при среднем отите, известные во всем мире и включенные в Российские рекомендации по лечению ОСО

Основными принципами лечения ОСО являются¹:

Элиминация возбудителя из очага воспаления

Системный антибиотик

Купирование боли и воспаления

**ОБЕЗБОЛИТЬ
Лидокаин**

**СНЯТЬ ВОСПАЛЕНИЕ
Феназон**

- + Начинает действовать через 5 минут²
- + Для детей с рождения³



1. Заварзин Б.А., Аникин И.А. Кандибиотик в лечении острых средних и наружных отитов. // Рос оториолар 2011; 2: 146—149.
 2. Франсуа М. Эффективность и безопасность ушных капель лидокаин+феназон (Отипакс®) у младенцев и детей с катаральным отитом // Анналы педиатрии. 1993. Том 40, № 7. С. 481—484.
 3. Инструкция по применению.
- Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ**

ООО «БИОКОДЕКС», 107045, Москва,
Последний переулок, д. 11, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 783-26-80

BIOCODEX
healthcare with passion and conviction

www.biocodex.ru
www.otipax.ru

РУ П N011568/01 от 05.10.2011
ОТР201703-RX-04

стимулирует ноцирецепторы данных областей за счет растяжения, давления и накопления токсических продуктов, формируя болевой импульс. Таким образом, Отипакс действует в трех направлениях: блокирует болевые рецепторы, оказывает прямое противовоспалительное действие, снижает давление в барабанной полости за счет своей осмотической активности.

Эффективность топических анальгетиков в форме ушных капель продемонстрирована в некоторых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [25, 26]. Препараты данной группы могут быть рекомендованы в терапии острого среднего отита у детей старше 2 лет. Назначение данных препаратов у детей младшего возраста связано с риском развития метгемоглобинемии [21].

Рекомендовано использовать анальгетики из группы НПВС, в частности ибупрофен и ацетоминофен [22].

Аппликации согревающих и охлаждающих веществ, масел и растительных экстрактов не рекомендованы для лечения острого среднего отита. Данная терапия не показала эффективности в плацебо-контролируемых исследованиях [22].

В литературе встречаются две основные концепции относительно антибиотикотерапии острого среднего отита: 1) немедленное назначение лечения, 2) динамическое наблюдение в течение 48–72 ч. Выбор тактики зависит от возраста пациента и тяжести течения заболевания.

Для детей младше 6 месяцев рекомендовано немедленное назначение антибиотиков, при этом пациенты в возрасте до 60 дней должны предварительно быть обследованы на наличие системной бактериальной инфекции [25]. Детям в возрасте от 6 месяцев до 2 лет с двусторонним отитом также рекомендована антибактериальная терапия, при этом лечение одностороннего ОСО легкого течения может предусматривать предварительное динамическое наблюдение в течение 2–3 суток [26].

Немедленное назначение антибиотиков рекомендовано детям старше 2 лет с тяжелым течением заболевания, под которым понимают оталгию длительностью более 48 ч, повышение температуры тела выше 39 °С, оторею [26, 28, 22].

Отипакс действует в трех направлениях: блокирует болевые рецепторы, оказывает прямое противовоспалительное действие, снижает давление в барабанной полости за счет своей осмотической активности

Препаратом выбора для терапии острого среднего отита у детей с низким риском антибиотикорезистентности является амоксициллин. К данной группе пациентов относят детей, не получавших бета-лактамы антибиотиков в течение последнего месяца, не страдающих рецидивирующим средним отитом и гнойным конъюнктивитом. Рекомендованная доза амоксициллина составляет 90 мг/кг массы тела, разделенная на 2 приема [4, 22].

Для детей с высоким риском антибиотикорезистентности эмпирическую терапию рекомендовано начинать с защищенных пенициллинов. Максимальная дозировка амоксициллина составляет 90 мг/кг, а клавуланата – 6,4 мг/кг массы тела [4, 22].

Препаратом выбора для терапии острого среднего отита у детей с низким риском антибиотикорезистентности является амоксициллин

Рекомендованная длительность терапии варьирует от 5 до 10 дней в различных источниках литературы. Десятидневный курс рекомендован для детей младше 2 лет, с перфорацией барабанной перепонки, рецидивирующим средним отитом [30]. Для детей старше 2 лет с нормальным иммунным статусом, без перфорации БП и легким течением заболевания лечение может начаться с динамического наблюдения [29]. Стоит отметить, что динамическое наблюдение предполагает необходимость антибактериальной терапии в случае отсутствия положительной динамики или ухудшения состояния пациента в течение 48–72 ч [31, 32].

В случае наличия реакций гиперчувствительности 1-го типа, включающих бронхоспазм, ангионевротический отек, генерализованную уртикарную сыпь, анафилаксию, антибактериальную терапию можно начинать с группы макролидов или линкозамидов [22].

Альтернативой защищенным пенициллинам являются фторхинолоны и цефалоспорины. Последние, за исключением цефтриаксона, обладают меньшей активностью к резистентным формам *S. pneumoniae* [22]. Неэффективность антибиотиков широкого спектра действия является показанием для тимпаноцентеза с бактериологическим исследованием аспирированной жидкости. Альтернативой тимпаноцентеза является шунтирование барабанной перепонки или терапия левофлоксацином [22, 34].

Доказательств эффективности деконгестантов, топических и системных кортикостероидов в терапии ОСО в литературе не представлено, в связи с чем их применение не может быть рекомендовано [17].

В ряде случаев острый средний отит претерпевает дальнейшее развитие с образованием перфорации барабанной перепонки. Перфорация обеспечивает дренаж экссудата и снижает давление жидкости на БП. Чаще всего барабанная перепонка подвергается спонтанной репарации. Основу терапии среднего отита с перфорацией барабанной перепонки составляет комплексная терапия системными и местными антибактериальными препаратами [17]. Терапию перфоративного острого среднего отита рекомендовано начинать с амоксициллина в дозировке 90 мг/кг (максимум 3 г/день) в течение 10 дней. Именно десятидневный курс показал большую эффективность по сравнению с 5- и 7-дневной терапией [34]. Среди местных антибиотиков предпочтительны фторхинолоны, обладающие высокой эффективностью к возбудителям инфекции и низкой ототоксичностью [35].

Эффективность и безопасность топических фторхинолонов в терапии перфоративного ОСО может быть косвенно подтверждена убедительными результатами терапии отитов при хроническом гнойном среднем отите и шунтировании местными препаратами ципрофлоксацина [35].

В отечественных клинических рекомендациях в качестве одного из компонентов комплексной терапии ОСО указываются муколитики. Препараты данной группы, согласно авторам рекомендаций, способствуют эвакуации вязкого секрета и дренированию слуховой трубы. В исследованиях эффективности муколитиков для лечения кашля у детей отмечено, что препараты данной группы увеличивают продукцию и секрецию слизи, тем самым облегчая эвакуацию секрета. К побочным эффектам муколитиков относят лихорадку, бронхоспазм и желудочно-кишечные расстройства [33]. Эффективность применения муколитиков в терапии ОСО не нашла отражения в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве случаев ОСО проходит самостоятельно, но возможные осложнения, связанные со стойким снижением слуха, представляют большую социальную значимость. Заболевание имеет вирусную и/или бактериальную природу. Диагноз основывается на специфических отоскопических признаках, в частности на выпухании барабанной перепонки. На фоне терапии общие и местные симптомы заболевания нивелируются в течение 48–72 ч. Этиологическая диагностика не имеет клинической ценности в случаях эффективности эмпирической антибактериальной терапии. Основу терапии острого среднего отита составляет антибактериальная и симптоматическая терапия, одной из важных задач которой является устранениеotalгии. Использование топических и системных анальгетиков позволит нивелировать болевой синдром, облегчит состояние пациента, что имеет решающее значение в восприятии человеком заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

- Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, Bavar A, Domenico Grasso, Chiara Barbiero, Giorgio Tamburlini. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One*, 2012, 7: e36226.
- Liese JG, Silfverdal SA, Giaquinto C, Carmona A, Larcombe JH, Garcia-Sicilia J. Incidence and clinical presentation of acute otitis media in children aged / 6 years in European medical practices. *Epidemiology & Infection*, 2014, 142(8): 1778–88.
- Косяков С.Я., Лопатин А.С. Современные принципы лечения острого среднего, затянувшегося и рецидивирующего острого среднего отита. *PMJK*, 2002, 20: 903.
- Teale DW, Klein JO, Rosner BA. Epidemiology of otitis media in children. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*, 1980, 89: 5.
- Schwartz RH, Rodriguez WJ, Brook I, Grundfast KM. The febrile response in acute otitis media. *JAMA*, 1981, 245: 2057.
- Hayden GF, Schwartz RH. Characteristics of earache among children with acute otitis media. *The American Journal of Diseases of Children*, 1985, 139: 721.
- Ellen R Wald, MD. Acute otitis media in children: Diagnosis. *UpToDate*, Nov 2016.
- Karma PH, Sipila MM, Kayaja MJ, Penttila MA. Pneumatic otoscopy and otitis media: The value of different tympanic membrane findings and their combinations. In: Recent advances in otitis media: proceedings of the Fifth International Symposium, Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, et al (Eds), Decker, Burlington, Ontario 1993: 41.
- Pichichero ME. Otitis media. *Pediatric Clinics of North America*, 2013, 60(2): 391–407.
- Heikkinen T, Ruuskanen O. Temporal development of acute otitis media during upper respiratory tract infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1994, 13(7): 659–661.
- Shand KD, PA-C and Kristin Campe, PA-C, LCSW. Innovative technologies in diagnosing acute otitis media. *American Academy of Physician Assistants*, 2016, 29(1): 37–41.
- Kaleida PH. The COMPLETES exam for otitis. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 1997, 14: 93.
- Chonmaitree T. Acute otitis media is not a pure bacterial disease. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43: 1423.
- Leibovitz E, Asher E, Piglansky L, Givon-Lavi N, Satran R, Raiz S, Slovik Y, Leiberman A, Dagan R. Is bilateral acute otitis media clinically different than unilateral acute otitis media? *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2007, 26: 589.
- Palma AA, Herva E, Savolainen H, Karma P, Mäkelä PH, Kilpi TM. Association of clinical signs and symptoms with bacterial findings in acute otitis media. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38: 234.
- Rodriguez WJ, Schwartz RH. Streptococcus pneumoniae causes otitis media with higher fever and more redness of tympanic membranes than Haemophilus influenzae or Moraxella catarrhalis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1999, 18: 942.
- Jerome O Klein, MD Stephen Pelton, MD. Acute otitis media in children: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and complications. *UpToDate*, Nov 2016.
- Turner D, Leibovitz E, Aran A, et al. Acute otitis media in infants younger than two months of age: microbiology, clinical presentation and therapeutic approach. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2002, 21: 669.
- Turner D1, Leibovitz E, Aran A, Piglansky L, Raiz S, Leiberman A, Dagan R. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet*, 2006, 368: 1429.
- Teale DW, Klein JO, Rosner BA. Epidemiology of otitis media in children. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*, 1980, 89: 5.
- Questions & Answers: Reports of a rare, but serious and potentially fatal adverse effect with the use of over-the-counter (OTC) benzocaine gels and liquids applied to the gums or mouth www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250029.htm (Accessed on August 03, 2012).
- Jerome O Klein, Stephen Pelton. Acute otitis media in children: Treatment. *UpToDate*, Nov 2016.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis and Media, Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*, 2004 May 5, 113: 1451–1465.
- Ganzberg S, Kramer KJ. The use of local anesthetic agents in medicine. *Dent. Clin. North Am.*, 2010 October 4, 54: 601–610.
- Bolt P, Barnett P, Babl FE, Sharwood LN. Topical lignocaine for pain relief in acute otitis media: results of a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Archives of Disease in Childhood*, 2008, 93(1): 40–4.
- Hoberman A, Paradise JL, Reynolds EA, Urkin J. Efficacy of Auralgan for treating ear pain in children with acute otitis media. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 1997, 151(7): 675–8.
- Hoberman A, Ruohola A, Shaikh N, Tähtinen PA, Paradise JL. Acute otitis media in children younger than 2 years. *JAMA Pediatrics*, 2013, 167: 1171.
- Takata GS, Chan LS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM. Evidence assessment of management of acute otitis media: I. The role of antibiotics in treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics*, 2001, 108: 239.
- Kozyskyj A, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, CD001095.
- Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, et al. Delayed antibiotics for respiratory infections. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, CD004417.
- Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, CD000219.
- Ian A. Critchley, Michael R. Jacobs, Steven D. Brown, Maria M. Traczewski, Glenn S. Tillotson, Nebojsa Janjic. Prevalence of serotype 19A Streptococcus pneumoniae among isolates from U.S. children in 2005–2006 and activity of faropenem. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2008, 52: 2639.
- Pichichero ME. Otitis media. *Pediatr Clin North Am*, 2013, 60: 391.
- Hendrickse WA, Kusmiesz H, Shelton S, Nelson JD. Five vs. ten days of therapy for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 1988, 7: 14.
- Mair EA, Park AH, Don D, Koempel J, Bear M, LeBel C. Safety and Efficacy of Intratympanic Ciprofloxacin Otic Suspension in Children With Middle Ear Effusion Undergoing Tympanostomy Tube Placement Two Randomized Clinical Trials. *JAMA Otolaryngology Head Neck Surgery*, 2016.

ОБОСНОВАННОСТЬ ВЫБОРА ЦЕФАЛОСПОРИНОВ III ПОКОЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ ОСТРОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РИНОСИНУСИТА

В статье представлены современные данные о распространенности и этиологии острого риносинусита. Проанализированы принципы рационального выбора антибактериальных препаратов с учетом чувствительности основных возбудителей для терапии риносинусита. Обоснованы преимущества применения при данном заболевании цефалоспоринов, а именно препарата цефиксим (Панцеф®) – перорального цефалоспорина III поколения, сочетающего широкий спектр антимикробной активности, хорошие фармакокинетические свойства, благоприятный профиль переносимости и удобство применения (1 р/сут). Данные клинических исследований препарата Панцеф® рекомендуют его к широкому использованию в оториноларингологии.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, цефалоспорины, риносинусит, цефиксим, Панцеф®.

O.A. EGOROVA, PhD in medicine, Smolensk State Medical University of Ministry of Health of Russia

JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF GENERATION III CEPHALOSPORINS IN THE THERAPY OF ACUTE BACTERIAL RHINOSINUSITIS

The article provides modern data on the prevalence and etiology of acute rhinosinusitis. The principles of rational choice of antibacterial drugs are analyzed taking into account the sensitivity of the main causative agents for the treatment of rhinosinusitis. The advantages of applying in this disease cephalosporins, namely, cefixime drug (Panzer®) – oral generation III cephalosporin, combining a broad range of antimicrobial activity, good pharmacokinetic properties, a favorable tolerability profile and ease of application (1 tpd). Data from clinical trials of the drug Panzer® recommended it for its wide use in medicine.

Keywords: antibiotic therapy, cephalosporins, rhinosinusitis, cefixime, Panzer®.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Риносинусит (РС) (код МКБ 10 – J 01) занимает одно из первых мест среди заболеваний ЛОР-органов, с одинаковой частотой встречается как в поликлинике, так и стационаре [1]. Считается, что каждый взрослый человек ежегодно переносит от 2 до 5 эпизодов ОРВИ, из которых 0,5–2% осложняются острым бактериальным риносинуситом (ОБРС) [2]. В США ежегодно регистрируется до 32 млн случаев РС, что соответствует поражению данной патологией 16% взрослого населения страны [3]. РС в значительной степени ухудшает качество жизни пациентов, например, только в США ежегодные прямые затраты составляют 5,8 млрд долл., при этом 30,6% экономических издержек связаны с лечением РС у детей в возрасте до 12 лет. Ежегодно число пациентов с воспалением ОНП увеличивается в среднем на 1,5–2%. Острый риносинусит (ОРС) составляет от 9 до 20% всех ЛОР-заболеваний детского возраста. В 10–22% случаев синуситы могут приводить к орбитальным и в 1,4–2,1% – внутричерепным осложнениям [4]. Большое опасение вызывают орбитальные осложнения ОРС, которые являются наиболее частыми и составляют порядка 90% всех осложнений. Высокая распространенность (РС) обусловлена тем, что в настоящее время считается, что любое воспаление слизистой оболочки носа (ринит) сочетается с воспалением слизистой оболочки околоносовых пазух (синусит). Актуальным становится вопрос о необходимости и рациональности применения антибактериальной терапии (АБТ) [5].

КЛАССИФИКАЦИЯ РИНОСИНУСИТА

ОРС – острое воспаление слизистой оболочки носа и как минимум одной из околоносовых пазух (ОНП). ОРС обычно вызывается вирусами, иногда осложняется присоединением бактериальной инфекции. Такое состояние называется «острый бактериальный риносинусит» (ОБРС). Согласно Европейским рекомендациям по риносинуситу (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps – EPOS) 2012 г. ОРС у взрослых пациентов определяется как острое воспаление слизистой оболочки полости носа и ОНП (появившееся внезапно и продолжающееся не более 12 недель), характеризующееся наличием двух или более симптомов, из них обязательным симптомом является заложенность носа или наличие выделений из носа или по задней стенке глотки, а дополнительными признаками – боль или давление в области лица и гипосмия или anosmia [5]. В Руководстве по ведению взрослых и детей с ОБРС Американского общества по инфекционным болезням IDSA предложены сходные, но более детализированные клинические критерии постановки диагноза риносинусита (табл. 1) [6]. Диагноз считается правомочным при наличии не менее 2 «основных» симптомов или 1 «основного» и не менее чем 2 «дополнительных» симптомов [6].

В соответствии с традиционной классификацией риносинуситов, принятой в РФ и в США, в целях оптимизации лечебной тактики выделяют острый РС (длительность < 4 недель): острый вирусный РС и острый бактериальный РС; подострый РС (длительность симптомов от 4 до 12 недель);

Таблица 1. Критерии постановки диагноза рино-синусита [62]

Основные симптомы	Дополнительные симптомы
<ul style="list-style-type: none"> Гнойные выделения из полости носа Гнойные выделения по задней стенке глотки Заложенность носа Чувство распирания, давления или боль в области лица Гипосмия или anosmia Лихорадка 	<ul style="list-style-type: none"> Головная боль Боль, чувство давления или распирания в ухе Галитоз Боль в зубах Кашель Утомляемость

хронический РС (длительность симптомов > 12 недель); острый рецидивирующий РС (более 4 эпизодов РС за год). Современные Европейские Рекомендации EPOS 2012 г. выделяют острый РС, который подразделяется на острый вирусный и острый бактериальный РС, и хронический РС с полипозом или без полипоза околоносовых пазух (продолжительность симптомов более 12 недель) [6].

На основании представленных критериев постановки диагноза становится очевидным, что понятие «острый риносинусит» охватывает широкий спектр различных нозологических состояний – от банальной ОРВИ до тяжелой бактериальной инфекции. При ОРВИ почти в 90% случаев поражаются ОНП [7]. Это подтверждается данными рентгенологических исследований, при которых выявляется отек слизистой оболочки и застой секрета. В связи с этим становится актуальной точка зрения о целесообразности назначения антибиотиков при установлении диагноза ОБРС [2].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ БАКТЕРИАЛЬНОМ РИНОСИНУСИТЕ

Известно, что подавляющее большинство случаев ОРС обусловлено вирусной инфекцией, однако антибактериальные препараты (АБП) назначаются почти в 80% случаев при обращении пациента к врачу, что составляет более 20% всех назначений антимикробных препаратов и делает ОРС пятой по частоте причиной назначения антибиотиков в амбулаторной практике [8]. В рекомендациях IDSA 2012 г. особо подчеркивается, что частота назначения АБП при ОРС является явно избыточной, учитывая, что, по данным плацебо-контролируемых исследований, около 70% случаев ОРС заканчиваются выздоровлением без применения антибиотиков [9]. Поэтому одной из основных задач при ведении пациентов с ОРС является выделение групп пациентов, которым показано назначение АБП.

Пациентам с ОБРС показана АБТ. Таким образом, основное место в дифференциальной диагностике вирусного и бактериального РС отводится анализу клинической картины заболевания. На основании классической работы Gwaltney с соавт. [10], в которой было изучено естественное течение риновирусной инфекции, в качестве суррогатных критериев для постановки диагноза ОБРС были пред-

ложены: 1) сохранение симптомов заболевания более 7–10 дней или 2) появление «второй волны» симптомов после 5-го дня заболевания [4, 6]. Несомненным достоинством руководства IDSA 2012 г. является включение третьего критерия для диагностики ОБРС и назначения АБТ с начала заболевания при выраженности симптомов (лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ и гнойных выделений из носа), сохраняющихся в течение 3–4 дней от начала заболевания [6].

В результате проведенных исследований установлено, что назначение АБП показано одному ребенку из пяти с ОРС. Однако при использовании правильных критериев диагностики ОБРС (близким к проведенным выше) спонтанное разрешение заболевания происходит значительно реже, чем выздоровление на фоне АБТ [11]. На основании этих данных IDSA рекомендует назначать АБТ при установленном диагнозе ОБР [6].

Основаниями для выбора АБП для эмпирической терапии ОБРС, прежде всего, должны служить:

- 1) высокая активность антибиотика *in vitro* в отношении основных возбудителей ОБРС и отсутствие клинически значимой антибиотикорезистентности;
- 2) подтвержденная эффективность и безопасность в рандомизированных клинических исследованиях.

Ведущими препаратами в РФ для амбулаторного лечения ОБРС у взрослых и детей на сегодняшний день являются аминопенициллины, однако, следуя рекомендациям, цефалоспорины наравне с пенициллинами занимают ведущее место в оториноларингологии.

ВЫБОР ЦЕФАЛОСПОРИНОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА

Цефалоспориновые антибиотики применяются в клинической практике с начала 60-х годов, и за эти годы синтезировано более 50 препаратов этой группы. В настоящее время цефалоспорины могут выступать на первый план при лечении ОБРС как в стационаре, так и в амбулаторной практике; в большинстве случаев им отдается предпочтение в схемах начальной эмпирической терапии у взрослых и у детей. Сравнительная природная антимикробная активность цефалоспоринов против основных патогенов ОБРС представлена в таблице 2 [12]. Успех терапии цефалоспоринами объясняется наличием широкого спектра их антимикробной активности, бактерицидным механизмом действия, лучшей защищенностью препаратов от бета-лактамаз по сравнению с некоторыми другими группами антибактериальных средств, хорошей переносимостью, простотой и удобством дозирования.

В последние годы внимание врачей привлечено к полусинтетическому оральному цефалоспориновому антибиотику III поколения цефиксиму. Согласно Евразийским клиническим рекомендациям в амбулаторной практике по стратегии и тактике рационального применения антимикробных средств, препаратами первой линии при лечении ОР у взрослых пациентов являются амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, препаратами второй линии – цефиксим, цефдиторен, препаратами третьей линии – джозамицин, кларитромицин, левофлокс-

Таблица 2. Сравнительная природная антимикробная активность пероральных цефалоспоринов [12]

Препарат	Микроорганизмы				
	грамположительные		грамотрицательные		
	стрептококки, пневмококки	стафилококки	<i>H. influenzae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	
				<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i>	другие
Цефалексин Цефадроксил	+	++	0	+/-	0
Цефаклор	++	++	+/-	+/-	0
Цефуроксим аксетил	++	++	+	+	0
Цефтибутен	+/-*	0	++	++	+**
Цефиксим	++	0	++	++	+**
Цефподоксим проксетил	++	+/-	++	++	+**

* Отсутствие активности против пневмококков. – ** Отсутствие активности против *Serratia spp.*, *E. cloacae*, *C. freundii*.

сацин, моксифлоксацин. Цефалоспориновые антибиотики, а именно цефиксим, являются препаратами II линии в терапии ОБРС. Назначение цефиксима показано при аллергии на аминопенициллины, при предшествующем приеме АБ в течение 3 месяцев, а также при неудаче лечения амоксициллином [13]. Цефиксим включен в методические рекомендации по лечению заболеваний верхних дыхательных путей и уха [14].

Цефиксим – первый пероральный цефалоспорин III поколения, применяемый в медицине с 1987 г. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке цефиксим представлен фармакокомпанией «АЛКАЛОИД АО» (Республика Македония) под торговым названием Панцеф®. Цефиксим является высокоэффективным и безопасным препаратом, разрешен у детей с 6 месяцев, а также характеризуется удобным приемом дозирования – 1 р/сут. Цефиксим предназначен для орального применения, характеризуется среднепродолжительной фармакокинетикой. Действует бактерицидно. Механизм действия обусловлен угнетением синтеза клеточной мембраны возбудителя. Он характеризуется широким спектром действия и высокой активностью против *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, в т. ч. бета-лактамазообразующих, при этом к цефиксиму чувствительны также штаммы *H. influenzae*, устойчивые к аминопенициллинам и цефалоспорином I поколения. Препарат также обладает активностью в отношении широкого круга микроорганизмов, представляющих семейство *Enterobacteriaceae*. In vitro цефиксим активен в отношении грамположительных бактерий: *Streptococcus agalactiae*; грамотрицательных бактерий: *Haemophilus parainfluenzae*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus*, *Serratia marcescens*. In vitro и в услови-

ях клинической практики цефиксим активен в отношении грамположительных бактерий – *S. pneumoniae*, *St. pyogenes*, грамотрицательных бактерий – *H. influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Панцеф® устойчив к действию бета-лактамаз, продуцируемых большинством грамположительных и грамотрицательных бактерий. Антибиотик имеет замещающую гидроксимино-аминотиазоловую боковую цепь в 7-й позиции. Это обеспечивает по сравнению с представителями I–II поколений цефалоспоринов высокую стабильность к бета-лактамазам широкого спектра действия, хромосомным (BRO-1 и BRO-2, продуцируемым *M. catarrhalis*) и плазмидным (TEM-1 и ROB-1 *H. influenzae*). Введенная метоксииминогруппа определяет дополнительную устойчивость к бета-лактамазам грамотрицательных бактерий. Винильная группа в 3-й позиции обеспечивает улучшенную абсорбцию, но резко снижает антистафилококковую активность цефалоспорином. Именно благодаря введению винильной группы цефиксим не имеет кислого вкуса и характеризуется хорошей интестинальной переносимостью [15].

При приеме внутрь биодоступность препарата Панцеф® составляет 40–50% независимо от приема пищи, максимальная концентрация достигается через 4 ч (табл. 3). При приеме цефиксима вместе с пищей максимальная концентрация в сыворотке достигается быстрее на 0,8 ч. Связывание с белками плазмы, главным образом с альбуминами, составляет 65%. Около 50% дозы выводится с мочой в неизменном виде в течение 24 ч, около 10% дозы выводится с желчью. Период полувыведения зависит от дозы и составляет 3–4 ч. У пациентов с нарушениями функции почек (при клиренсе креатинина 20–40 мл/мин) период полувыведения увеличивается до 6,4 ч, при клиренсе креатинина 5–10 мл/мин – до 11,5 ч. С фармакодинамической точки зрения эффективность цефиксима определяется временем, в течение которого концентрация несвязанного препарата в 4–5 раз превышает значение минимальной подавляющей концентрации (МПК) в очаге инфекции ($ft > МПК$). Для оптимального бактерицидного эффекта бета-лактамоного антибиотика необходимо, чтобы этот показатель перекрывал интервал между введениями не менее чем на 50–60%. С этой точки зрения цефиксим даже при однократном суточном приеме обеспечивает требуемые показатели в отношении основных респираторных возбудителей: *H. influenzae* (МПК для чувствительных штаммов ≤ 1 мкг/мл) [16], чувствительного к пенициллину *S. pneumoniae* (PSSP) (МПК ≤ 1 мкг/мл) и *M. catarrhalis*.

Панцеф® характеризуется хорошей переносимостью. Нежелательные явления встречаются относительно редко в виде диареи, тошноты, кожной сыпи. Клинически значимых лекарственных взаимодействий препарата Панцеф® с другими лекарственными средствами не определяется.

Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 50 кг суточная доза составляет 400 мг 1 р/сут или по 200 мг 2 р/сут. Детям в возрасте от 6 мес. до 12 лет препарат назначают в виде суспензии в дозе 8 мг/кг массы тела 1

Таблица 3. Фармакокинетические параметры пероральных цефалоспоринов [16]

Параметр	Цефалексин	Цефадроксил	Цефаклор	Цефуроским аксетил	Цефиксим	Цефтибутен	Цефподоксим проксетил
C_{\max} , мкг/мл	18	16	13	8–9	4	15	4
Абсолютная биодоступность, %	90	100	90	40–60	40–50	95	50
Влияние пищи на всасывание	Нет	Нет	Снижение	Увеличение	Нет	Снижение	Увеличение
Связь с белками плазмы, %	10	20	25	35	70	63	40
$T_{1/2}$, ч	0,9	1,2	0,8	1,3	3,7	2,5	2,2
Основной путь элиминации	Почки	Почки	Почки	Почки	50% – почки	Почки	Почки
Коррекция дозы при тяжелой ХПН	+	+	+	+	+/-	+	+
Интервал дозирования, ч	6	12	8	12	24	12–24	12

Примечание. C_{\max} – максимальные концентрации в крови, $T_{1/2}$ – период полувыведения.

раз в сутки или по 4 мг/кг каждые 12 ч. Продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом, однако применение АБП более 10 дней у пациентов с неосложненным ОБРС не рекомендуется.

Пациентов с тяжелыми формами ОРС обычно госпитализируют и проводят ступенчатую терапию: вначале внутривенное введение (в течение 3–4 дней) амоксициллина/клавуланата или цефалоспоринов II–III поколений, а затем пероральный прием этого же или сходного по спектру активности препарата, например цефиксима. Длительность АБТ обычно составляет 7–10 дней [7].

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ПАНЦЕФ® ПРИ ОРС

Панцеф® высокоэффективен против основных возбудителей ОБРС. По данным многочисленных исследований, ОБРС вызывают т.н. «респираторные патогены» – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, выявляемые у взрослых пациентов в 20–43%, 22–35% и 2–10% случаев соответственно (табл. 4) [6]. Наиболее значимым из этих микроорганизмов является пневмококк – *S. pneumoniae*, т.к. частота спонтанной эрадикации данного патогенна при ОБРС составляет всего 30%, в то время как для *H. influenzae* и *M. catarrhalis* – 60% и 80% соответственно, а для других возможных возбудителей (анаэробы, стрептококки, включая *S. pyogenes*, и для *S. aureus*) вероятность спонтанной эрадикации составляет 50/50 [17].

Имеющиеся на сегодняшний день данные по антибиотикорезистентности перечисленных возбудителей существенно разнятся не только для различных стран мира, но и для отдельных областей внутри страны [17, 18, 19, 20]. В частности, по данным зарубежных исследований, в США отмечается высокая частота резистентности респираторных возбудителей к пенициллинам и макролидам [17–19, 21]. Крайне высокие цифры резистентности отмечены в странах Юго-Восточной Азии (Китай, Корея, Тайвань). В многоцентровом исследовании Hsueh с соавт. [22] показал, что

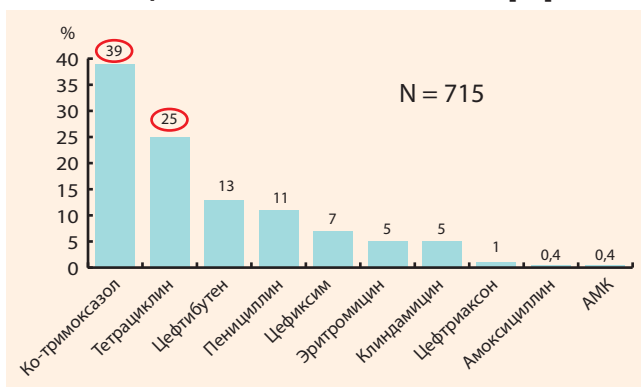
частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, достигала 60%; распространенность изолятов *S. pneumoniae*, резистентных к макролидам, составила 91%, а штаммов *H. influenzae*, вырабатывающих бета-лактамазы и устойчивых к ампициллину, – 70%. В Европе отмечаются значительные географические различия в частоте резистентности респираторных патогенов к пенициллинам и макролидам: более благополучная картина наблюдается в Скандинавских странах, в то время как в Испании, Греции и Франции частота выделения пневмококков, устойчивых к пенициллину и макролидам, составляет 25% и более [23]. Сходная ситуация отмечается и с резистентностью штаммов *H. influenzae* [24].

В РФ ситуацию с антибиотикорезистентностью респираторных возбудителей можно рассматривать как относительно благополучную [19, 20]. Частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, в России в среднем составляет 11,2%, причем основную массу (9,1%) составляют штаммы с умеренной резистентностью к пенициллину (с МПК пенициллина 0,125–1 мг/л) [19]. Частота выделения пневмококков, нечувствительных к макроли-

Таблица 4. Этиология ОБРС у взрослых пациентов по данным микробиологического исследования материала, полученного при пункции пазух [6]

Возбудитель (частота выделения в %)	Данные исследований, проведенных до 2000 г.	Данные исследований, выполненных в 2010 г.
<i>S. pneumoniae</i>	30–43	38
<i>H. influenzae</i>	31–35	36
<i>M. catarrhalis</i>	2–10	16
<i>S. pyogenes</i>	2–7	4
<i>S. aureus</i>	2–3	13
Возбудитель не выделен	40–50	36

Рисунок 1. Частота выделения нечувствительных к АБП штаммов *S. pneumoniae* в РФ в 2006–2009 гг. [20]



дам, в РФ увеличивается. В нашей стране также отмечается высокая резистентность *S. pneumoniae* к тетрациклинам и ко-тримоксазолу. У штаммов гемофильной палочки, выделенных в РФ, частота продукции бета-лактамаз, по данным различных исследований, варьирует от 5 до 9% [20]. Среди изолятов *H. influenzae* также распространены штаммы, резистентные к ко-тримоксазолу. Активность цефиксима в отношении пневмококка достаточно высокая. Цефиксим по уровню антипневмококковой активности превосходит цефтибутен. Цефиксим эффективно подавляет жизнедеятельность исключительно чувствительных к пенициллину штаммов [25]. Активность цефиксима против пневмококка представлена на рисунке 1: только 6,8% штаммов в 2006–2009 гг. были нечувствительны, при этом его МПК₉₀, составлявшая 1 мг/л, находилась в диапазоне чувствительности [20]. Активность цефиксима к *H. influenzae* составляет 100% (рис. 2) [20, 26].

При лечении больных ОБРС, вызванным *H. influenzae*, следует иметь в виду, что спонтанная эрадикация патогена (при применении плацебо) достигает 50%. На этом фоне активность амоксициллина (38–63% эрадикации при приеме в дозах 40–80 мг/кг/сут) не достаточна для подавления возбудителя. Если *H. influenzae* продуцирует бета-лактамазы, эффективность амоксициллина составляет лишь 62% случаев. Высокая активность цефиксима против *H. influenzae* установлена достаточно давно [27]. С течением времени антигемофильная активность цефиксима в отличие от ряда других бета-лактамов не уменьшилась, что связывают с эффективным преодолением распространенных механизмов устойчивости и высокой степенью сродства к пенициллинсвязывающим белкам. О высоком потенциале цефиксима свидетельствуют многие исследования, которые показывают, что за период 2002–2004 гг. по антигемофильной активности цефиксим не уступает респираторным фторхинолонам, входя в группу лидеров. Активность цефиксима в 32 раза превышает таковую цефуроксима и в 128 раз – цефаклора [15].

Панцеф® является эффективным АБП для терапии ОБРС, вызванного редкими возбудителями, такими как стрептококки группы А и С, зеленящие стрептококки, пептострептококки, другие моракселлы и *Eikenella corrodens*. Около 90–98% клинических штаммов *M. catarrhalis* синте-

зируют бета-лактамазы, преимущественно хромосомные BRO-1, BRO-2. Цефиксим эффективно противостоит гидролизу, сохраняя неизменно высокую активность против возбудителя [15].

ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ЦЕФИКСИМУ

Исследования российских и зарубежных ученых подтверждают высокую эффективность цефиксима при лечении ОБРС как у взрослых, так и у детей [28–32].

В открытом исследовании, включающем 73 взрослых пациента с подтвержденным рентгенологически диагнозом ОБРС, которые получали цефиксим 400 мг 1 р/сут в течение 10 сут., клиническая и бактериологическая эффективность составила 84%. Гемофильная палочка, пневмококк и *Branhamella (Moraxella)* были основными возбудителями ОБРС, что составило 65% от всех бактериальных изолятов. Микробиологическая эрадикация составила 84% после лечения. При последующих контрольных визитах пациентов после завершения АБТ цефиксимом рецидивов ОБР не наблюдалось [30].

Работа по эффективности и безопасности цефиксима была показана в США в многоцентровых клинических исследованиях с участием 118 взрослых пациентов с ОРС или обострением хронического синусита. Пациенты получали цефиксим в суточной дозе 400 мг однократно в течение 10 дней. Завершили исследование 106 пациентов. Клиническое выздоровление и улучшение было достигнуто у 90% пациентов после проведенного лечения. При повторной оценке состояния здоровья пациентов спустя 2 недели после завершения лечения у 91% пациентов было длительное клиническое выздоровление или улучшение. До приема препарата всем пациентам были выполнены пункции верхнечелюстных пазух: патогены были выделены из 76 синусов (66%), наиболее распространенными возбудителями были гемофильная палочка, альфа-гемолизный стрептококк, пневмококк. Данная терапия цефиксимом привела к эрадикации возбудителя в 86% случаев. Цефиксим был эффективным АБП при лечении ОБРС у взрослых и хорошо переносился больными [29].

Рисунок 2. Частота (%) выделения нечувствительных к АБП штаммов *H. influenzae pneumoniae* в РФ в 2014 г. [26]



Проведенное открытое многоцентровое исследование в Индии для оценки эффективности, переносимости и безопасности цефиксима у 209 взрослых пациентов с диагнозом ОБРС или обострение хронического синусита продемонстрировало в 90% случаев хорошую эффективность препарата. Около 89,5% пациентов сообщили об очень хорошей переносимости препарата. Клиническое выздоровление было достигнуто в 99,9% случаев. Таким образом, данное исследование подтверждает отличную эффективность цефиксима в лечении пациентов с синуситом. Эти результаты сопоставимы с результатами лечения цефиксим 400 мг перорально в 2 приема [28].

По данным исследования, проведенного в Венгрии, эффективность лечения цефиксимом заболеваний ИДП при приеме 1 р/сут составила 100% у детей, страдавших ОБРС, 92,6% у больных с острым тонзиллофарингитом, 96,0% у пациентов с острым гнойным средним отитом, 98% – при обострении хронического бронхита, 100% – при пневмонии [31].

Отечественные авторы продемонстрировали высокую эффективность цефиксима в лечении больных с различными формами синуситов, в том числе на фоне бронхиальной астмы [33]. Частота положительных результатов терапии цефиксимом превышала таковую при лечении амоксициллином и цефазолином и была сопоставима с таковой для амоксициллина/клавуланата [34].

Клиническая эффективность препарата цефиксим у 21 пациента в возрасте от 3 до 11 лет с различными фор-

мами острого риносинусита составила 95% [32]. Длительность симптоматики до обращения к врачу колебалась от 1 до 13 дней, в среднем первый визит к врачу состоялся на 7,5 дня от появления первых симптомов. Характер течения заболевания был оценен как острый у 21 (100%) пациента; тяжесть течения заболевания как легкая у 7 (33,3%) и среднетяжелая у 14 (66,7%) пациентов. Выздоровление фиксировалось на 5–9-й день от начала лечения. Средняя продолжительность приема препарата цефиксим составила 6,9 дня.

Заслуживает внимания исследование, проведенное М.А. Панякиной с коллегами, по оценке эффективности и безопасности препарата цефиксим для больных ОБРС. Под наблюдением находились 83 пациента (49 женщин и 34 мужчины) в возрасте от 18 до 56 лет (средний возраст – $34,5 \pm 6,2$ года) с диагнозом ОБРС, подтвержденным клинико-анамнестическими данными и результатами лабораторно-инструментальных методов исследования. В группе 1 (38 пациентов) схема лечения предусматривала назначение амоксициллина/клавуланата перорально в дозировке 875 мг/125 мг 2 р/сут, в группе 2 (45 пациентов) назначали цефиксим перорально в дозировке 400 мг 1 раз/сут. Согласно полученным результатам, в основной группе выраженность симптомов ОБРС достоверно уменьшалась к 3-м суткам терапии, положительная динамика клинических проявлений прогрессировала к 5-м суткам и стабильно сохранялась к 7-му дню лечения. Для пациентов группы сравнения динамика

ПАНЦЕФ®

цефиксим

- Цефалоспорин третьего поколения
- Применяется у детей с 6 месяцев
- Возможность применения при беременности
- Пероральный прием 1 раз в сутки



реклама
РУ № ЛСР – 009444/09, РУ № ЛСР – 001308/09

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

клинических данных была аналогичной, что позволило достичь сравнимой итоговой эффективности лечения в обеих группах ($p > 0,05$). Вместе с тем цефиксим характеризовался лучшим профилем безопасности за счет меньшего числа побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с амоксициллином/клавуланатом. Высокая приверженность лечению цефиксимом обеспечивается возможностью однократного приема препарата и не влияет на итоговую эффективность лечения [35].

КОМПЛАЕНТНОСТЬ

Возможность однократного приема – важное свойство препарата Панцеф®, обеспечивающее высокую комплаентность пациентов и, несомненно, эффективность лечения. Последнее заключение исходит из фармакокинетической/фармакодинамической концепции, основными требованиями которой является надежное перекрытие тканевой концентрацией препарата МПК для возбудителя в течение определенного времени [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важнейшее значение при ОБРС имеет немедленно начатое лечение и правильно подобранная терапия с высокой клинической и бактериологической эффективностью. АБП в оториноларингологической практике должны быть высокоэффективными, безопасны и хорошо переноситься пациентами. Рациональное использование антибиотиков предупреждает развитие резистентности, уменьшает продолжительность заболевания и предупреждает развитие осложнений. Оральные цефалоспорины III поколения существенно расширили возможности лечения ОРС в стационаре и амбулаторной практике и позволили разработать более экономичную систему лечения за счет резкого сокращения сроков парентерального введения антибиотиков путем перехода на оральные формы цефалоспоринов того же ряда. Препарат цефиксим (Панцеф®) отличается высокой бактериальной эффективностью, хорошей переносимостью, удобство перорального приема. Он успешно используется в оториноларингологической практике для лечения ОРС.



ЛИТЕРАТУРА

- Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 2004, 193: 3-5.
- Wang DY, Wardani RS, Singh K, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*, 2011, 49 (3): 264-71.
- Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 2004, 193: 3-5.
- Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 130(1 Suppl): 1-45.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*, 2012, 50(1): 1-12.
- Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozer JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(8): e72-e112.
- Крюков А.И. Лечебно-диагностическая тактика при остром бактериальном синусите: метод. рек. М., 2002. 12 с.
- Gill JM, Fleischut P, Haas S, et al. Use of antibiotics for adult upper respiratory infections in outpatient settings: a national ambulatory network study. *Fam Med*, 2006, 38: 349-54.
- Young J, De Sutter A, Merenstein D, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 2008, 371: 908-14.
- Gwaltney JMJr, Hendley JO, Simon G, Jordan WS Jr. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response. *JAMA*, 1967, 202: 494-500.
- Wald ER, Chiponis D, Ledesma-Medina J. Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind placebo-controlled trial. *Pediatrics*, 1986, 77: 795-800.
- Суворова М.П., Яковлев С.В. Современное значение пероральных цефалоспоринов. *Consillium Medicum*, 2002, 4(4): 358-61.
- Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016, 144 с.
- Рязанцев С.В. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха: методические рекомендации. СПб.: Полиформ Групп, 2015. 44 с.
- Гучев И.А., Рафальский В.В., Мелехина Е.В. Роль цефиксима в терапии обострения хронической обструктивной болезни легких. *Клин микробиол антимикроб химиотер*, 2008, 10(3): 271-289.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing, Seventeenth Informational Supplement. CLSI document M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA. 2007.
- Hadley JA, Pfaller MA. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 57(3 Suppl): 47S-54S.
- Rybak MJ. Increased bacterial resistance: PROTEKT US – an update. *The Annals of pharmacotherapy*, 2004, 38(9 Suppl): S8-S13.
- Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 128 с.
- Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций на территории Российской Федерации. *Consillium Medicum*, 2007, 9(1).
- Sahm DF, Benninger MS, Evangelista AT, et al. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States (2001–2005). *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 136(3): 385-9.
- Hsueh PR, Huang WK, Shyr JM et al. Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* to 14 oral antibiotics. *J Formos Med Assoc*, 2004, 103(9): 664-70.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). EARS Annual Report 2008.
- Gracia M, Diaz C, Coronel P, et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolates in eight Central, East and Baltic European countries in 2005-06: results of the Cefditoren Surveillance Study. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61(5): 1180-1.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.*, 2010, 12(4): 329-341.
- Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., Катосова Л.К., Гудкова Л.В. и группа исследователей проекта ПеГАС. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.*, 2010, 16(1): 57-69.
- Stone JW, Linong G, Andrews JM, et al. Cefixime, invitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration. *J Antimicrob Chemother*, 1989, 23: 221-8.
- Dongre N, Ghai H, Kulkarni S, et al. Mumbai 400022 Study of efficacy and tolerability of cefixime in sinusitis. *The Indian Practitioner*, 2002 Feb, 55(2): 87-91.
- Matthews BL, Kohut RI, Edelstein DR, Rybak LP, Rapp M, McCaffrey TV, Kimmelman CP, Parnes SM, Marinaccio AT, Kohlbrenner VM. Evaluation of cefixime in the treatment of bacterial maxillary sinusitis. *South Med J*, 1993, 86(3): 329-333.
- Gehanno P, Boucot I, Berche P, Uhlich J. Clinical efficacy and tolerability of cefixime in the treatment of acute sinusitis. *Drugs*, 1991, 42(Suppl. 4): 19-24.
- Ludwig E. Cefixime in the treatment of respiratory and urinary tract infections. Department of Medicine and Clinical Pharmacology, Peterfy Teaching Hospital. *Hungary Chemotherapy*, 1998 Sep, 44(Suppl 1): 31-4.
- Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д., Котова Е.Н., Ермилова Н.В., Богомильский М.Р. Эффективность перорального цефалоспорины III поколения при ЛОР-патологии у детей. *Лечащий врач*, 2014, 10: 52.
- Овчинников А.Ю., Овчаренко С.И., Колбанова И.Г. Влияние эффективного лечения бактериального риносинусита на течение сопутствующей бронхальной астмы. *Лечащий врач*, 2007, 8: 9-13.
- Белов Б.С. Цефиксим в терапии бактериальных инфекций. *РМЖ*, 2013, 3.
- Панякина М.А., Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А. О целесообразности применения цефиксима для лечения больных острым бактериальным риносинуситом. *Фарматека*, 2013, 4.
- Фокин А.А. Роль цефалоспоринов в терапии внебольничных инфекций нижних и верхних отделов дыхательных путей (на основе данных по чувствительности возбудителей в России). *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2010, 12(2): 146-153.

РОЛЬ ТОПИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ РИНОСИНУСИТОМ

В статье изложены основные принципы классификации, этиопатогенеза и лечения острого риносинусита. Также освещены основные принципы лечения согласно европейским, американским рекомендациям, приведены основные отличительные особенности российских рекомендаций по лечению данного заболевания по сравнению с зарубежными согласительными документами.

Ключевые слова: острый риносинусит, острый бактериальный риносинусит, принципы лечения острого риносинусита.

E.A. SHEVCHIK, PhD in medicine, S.V. MOROZOVA, MD, Prof.
Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia
THE ROLE OF TOPICAL THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE RHINOSINUSITIS

The article describes the basic principles of classification, etiopathogenesis and treatment of acute rhinosinusitis. Also highlighted the main principles of treatment according to European, American, and otechesvennym recommendations are the key features of the Russian recommendations on the treatment of the disease, compared with foreign consensus documents.

Keywords: acute rhinosinusitis, acute bacterial rhinosinusitis, principles of treatment of acute rhinosinusitis.

В настоящее время острый риносинусит (ОРС) является одним из самых распространенных диагнозов в амбулаторной практике. Данный термин включает в себя целую группу воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух, так как считается, что воспалительный процесс не может протекать изолированно в полости носа и неизменно распространяется на слизистую оболочку околоносовых пазух.

Актуальность проблемы ОРС подтверждена данными статистических исследований.

Так, согласно данным Бюро медицинской статистики Департамента здравоохранения г. Москвы, распространенность синуситов составляет 1 420 случаев на 100 000 взрослого населения [1]. Всего в России данное заболевание переносят около 10 млн человек в год, а в структуре заболеваний ЛОР-стационаров данная патология составляет от 15 до 36% [2]. В США около 15% взрослого населения страдают различными формами риносинусита [3].

Воспалительный процесс околоносовых пазух развивается, как правило, в результате вирусной инфекции, которая распространяется из полости носа через естественные соустья, посредством которых осуществляется аэрация и дренирование пазух [4, 5]. Исследования последних лет показали, что основными возбудителями ОРС являются респираторные вирусы. Воздействие вируса на мерцательный эпителий слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух приводит к деструкции мерцательного эпителия, развитию отека, активному выбросу провоспалительных медиаторов с развитием воспалительного процесса. В результате этого происходит инактивация мукоцилиарного транспорта, нарушение аэрации синусов в результате блока соустьев из-за отека слизистой оболочки. Скопление серозного экссудата в просвете синусов, а также снижение скорости мукоцилиарного клиренса приводит к дальнейшему бактериальному инфицированию синусов с развитием острого бактериального риносинусита (ОБРС) [2, 5].

В зависимости от длительности заболевания различают:

- 1) острый синусит (длительность болезни менее 12 недель и полное исчезновение симптомов после выздоровления),
- 2) рецидивирующий синусит (от 1 до 4 эпизодов острого синусита в год, периоды между обострениями длятся не менее 8 недель, в это время симптомы заболевания отсутствуют, лечение не проводится),
- 3) хронический синусит (наличие симптомов в течение более чем 12 недель).

Согласно данным Бюро медицинской статистики Департамента здравоохранения г. Москвы, распространенность синуситов составляет 1 420 случаев на 100 000 взрослого населения. Всего в России данное заболевание переносят около 10 млн человек в год, а в структуре заболеваний ЛОР-стационаров данная патология составляет от 15 до 36%

Согласно Европейским рекомендациям по риносинуситу (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps – EPOS) 2012 г., клинический диагноз ставится при наличии двух или более симптомов, из которых обязательными являются затруднение носового дыхания и наличие выделений из полости носа или по задней стенке глотки, а дополнительными – ощущение давления или боль в лицевой области, а также снижение обоняния [6].

В Руководстве по ведению взрослых и детей с острым бактериальным риносинуситом (ОБРС) Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) предложены сходные, но более детализированные клинические критерии постановки диагноза риносинусита (табл. 1) [7]. Диагноз считается правомочным при наличии не менее 2 основных симптомов или 1 основного и не менее чем 2 дополнительных симптомов [7].

Таблица 1. Критерии постановки диагноза ОРС (IDSA, 2012)

Критерии постановки диагноза «риносинусит»	
Основные симптомы	Дополнительные симптомы
<ul style="list-style-type: none"> Гнойные выделения из полости носа Гнойные выделения по задней стенке глотки Заложенность носа Чувство распирания, давления или боль в области лица Гипосмия/аносмия Лихорадка 	<ul style="list-style-type: none"> Головная боль Боль, чувство давления, распирания в ухе Галитоз Боль в зубах Кашель Утомляемость

Таким образом, термин «риносинусит» объединяет широкий спектр заболеваний: от ОРВИ до тяжелой бактериальной инфекции.

Согласно Европейским рекомендациям по риносинуситу (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps – EPOS) 2012 г., острый риносинусит подразделяют на поствирусный ОРС, который характеризуется усилением симптомов после 5 дней или сохранением симптомов после 10 дней, но с общей продолжительностью менее 12 недель, и острый бактериальный риносинусит (ОБРС), который характеризуется более тяжелым течением – лихорадкой $> 38^{\circ}\text{C}$, выраженной болью в области лица, гнойным секретом в полости носа.

В возникновении бактериального воспаления околоносовых пазух основная роль принадлежит *Streptococcus pneumoniae* (19–47%) и *Haemophilus influenzae* (26–47%), тогда как *M. catarrhalis* выделяется в единичных случаях (1%). Кроме того, в отдельных исследованиях отмечается изменение общепринятой картины результатов микробиологического исследования при ОБРС, преобладание в отдельных популяциях гемофильной палочки, а также выделение из мазков стрептококков различных серогрупп [7–9]. Нельзя забывать о факультативно-анаэробной микрофлоре (*Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, а также *Prevotella* и *Porphyromonas*), участвующей в поддержании активного воспаления в пазухе и способствующей развитию хронического воспаления.

Согласно данным зарубежных и отечественных авторов, имеет место увеличение золотистого стафилококка в этиологической структуре возбудителей ОБРС [6]. При этом в некоторых случаях стафилококк становится длительно персистирующим микроорганизмом. Нельзя не отметить и возрастающую роль атипичной микрофлоры (хламидий, микоплазм) в развитии заболевания у взрослых и детей [9].

В современной клинической практике основной проблемой является разграничение вирусного и бактериального ОРС. Актуальность данного вопроса обусловлена, прежде всего, нерациональным назначением антибактериальных препаратов и, как следствие, ростом антибиотикорезистентности. Следует также помнить о таких

нередко тяжелых осложнениях антибиотикотерапии, как гепатотоксичность, аллергические реакции, дисбиоз. Согласно проведенным исследованиям более 90% врачей общей практики и оториноларингологов назначают антибиотикотерапию при наличии симптомов риносинусита [10], несмотря на то, что согласно современным понятиям гнойное воспаление околоносовых пазух встречается в 3–5% случаев (у 0,5–2% взрослых и у 5% детей), в остальном речь идет о вирусном источнике заболевания.

«Золотым стандартом», позволяющим разграничить вирусный и бактериальный синусит, является выделение бактерий в высокой концентрации ($> 10^4$ КОЕ¹/мл) из клинического материала, полученного из синуса [10]. Однако пункция околоносовых пазух является инвазивной и достаточно травматичной манипуляцией, которая должна проводиться по строгим показаниям. Мазки из среднего носового хода всегда контаминированы микрофлорой полости носа, которая зачастую не соответствует микрофлоре пораженной пазухи носа (особенно при наличии блока соустья), поэтому непригодны для микробиологической диагностики источника синусита. Диагностика атипичных возбудителей (микоплазм, хламидий) является еще более сложной и должна включать в себя методики, доказывающие их количественное присутствие и активность (ИФА, ПЦР в реальном времени).

В Руководстве по ведению взрослых и детей с острым бактериальным риносинуситом Американского общества по инфекционным болезням критериями для постановки диагноза острый бактериальный риносинусит является сохранение симптомов заболевания более 7–10 дней

Таким образом, основное место в дифференциальной диагностике вирусного и бактериального ОРС занимает анализ кинических данных. Одним из важных критериев при этом является длительность заболевания [7].

В Руководстве по ведению взрослых и детей с острым бактериальным риносинуситом (ОБРС) Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) критериями для постановки диагноза *острый бактериальный риносинусит* являются: сохранение симптомов заболевания более 7–10 дней, появление «второй волны» симптомов после 5-го дня заболевания, начало заболевания с выраженных симптомов (лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$ и гнойные выделения из носа), сохраняющихся в течение 3–4 дней от начала заболевания.

Исследование патогенеза риновирусной инфекции показало, что продолжительность заболевания может варьировать от 1 до 33 дней, однако через 7–10 дней большинство пациентов выздоравливает или чувствует значительное облегчение клинических симптомов. У 60% пациентов с длительностью симптомов ОРВИ более 10 дней были высеяны бактерии из отделяемого синусов [11].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям по лечению острого риносинусита ОБРС диагностируется в случае, если:

1. Симптомы инфекции верхних дыхательных путей не купируются или отсутствует положительная динамика в течение 10 дней.
2. Большинство симптомов, наблюдаемых на момент начала заболевания (ринорея, назальная обструкция, ночной кашель, лихорадка), сохраняются более 10 дней.
3. Выраженные симптомы на момент начала заболевания – высокая лихорадка, наличие гнойного отделяемого из носа, болезненность в области придаточных пазух носа, которые сохраняются в течение 3–4 дней, повышают риск развития риногенных внутричерепных осложнений.
4. Симптомы вирусной инфекции верхних дыхательных путей полностью или частично купировались в течение 3–4 дней, однако вновь отмечается рецидив с возобновлением всех симптомов [9].

В связи с трудностями получения материала для микробиологического исследования при ОБРС, а также необходимостью ожидания результатов в течение 3–7 дней в большинстве случаев антибактериальные препараты назначаются эмпирически. Однако нельзя при этом забывать об основных принципах антибиотикотерапии, таких как:

- 1) высокая активность антибиотика *in vitro* в отношении основных возбудителей ОБРС

- 2) отсутствие клинически значимой антибиотикорезистентности

- 3) подтвержденная эффективность и безопасность антибактериального препарата.

С целью эрадикации возбудителя предпочтение отдается препаратам с бактерицидными свойствами. Большое значение имеет контроль динамики клинических симптомов риносинусита и общего состояния пациента после назначения антибиотика. При отсутствии заметного клинического эффекта в течение трех дней, не дожидаясь окончания курса терапии, следует поменять препарат [9].

Согласно отечественным рекомендациям эвакуация гнойного содержимого пазух представляет собой мощный фактор патогенетического лечения острых синуситов. При этом не рекомендуется дренирование и введение антибактериальных или сложных лекарственных смесей непосредственно в пазухи

Схемы антибиотикотерапии представлены в *таблице 2*.

Кроме антибиотикотерапии, в лечении пациентов с риносинуситом применяют местную антибиотикотерапию, элиминационно-ирригационную, разгрузочную, муколитическую терапию, а также антигистаминные препараты.

Уровень доказательности и рекомендаций по лечению риносинусита у взрослых, согласно европейским рекомендациям, представлен в *таблице 3* [6]. В качестве средства симптоматической терапии рекомендованы интраназальные глюкокортикоиды, особенно у пациентов с аллергическим ринитом в анамнезе. Данная группа лекарственных средств применяется как в качестве монотерапии при поствирусном риносинусите, так и в сочетании с системной антибактериальной терапией у пациентов с ОБРС.

Наряду с системной антибактериальной терапией, отечественными оториноларингологами традиционно применяется промывание полости носа солевыми растворами, а также местная антибактериальная, муколитическая терапия. Широко применяются также назальные деконгестанты, а также антигистаминные препараты.

В последние годы в России все шире стала внедряться топическая кортикостероидная терапия ОРС, в то же время значительное место занимает применение других методов разгрузочной терапии, которые счи-

Таблица 2. Рекомендуемые антибактериальные препараты (АБП) и режимы лечения острого бактериального риносинусита у взрослых

Показание	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Стартовая эмпирическая терапия	Амоксициллин внутрь 500–1000 мг 3 р/сут	Амоксициллин/клавуланат внутрь 625 мг 3 р/сут, или 1000 мг 2 р/сут, или 2125* мг 2 р/сут или Амоксициллин/сульбактам 250–500 мг 3 р/сут или 1000 мг 2 р/сут Цефуроксим аксетил 250–500 мг 2 р/сут Цефиксим 400 мг 1 р/сут Цефдиторен внутрь 400 мг 2 р/сут
Аллергия на β-лактамы	Азитромицин внутрь 500 мг 1 раз в сутки Джозамицин 1000 мг 2 раза в сутки Кларитромицин внутрь 250–500 мг 2 р/сут Левифлоксацин внутрь 500 мг 1 р/сут Моксифлоксацин внутрь 400 мг р/сут Гемифлоксацин внутрь 320 мг 1 р/сут	
Риск АБ-резистентности* или неэффективность стартовой терапии	Амоксициллин/клавуланат внутрь 625 мг 3 р/сут, или 1000 мг 2 р/сут, или 2125 мг 2 р/сут	Цефдиторен внутрь 400 мг 2 р/сут Левифлоксацин внутрь 500 мг 1 р/сут Моксифлоксацин внутрь 400 мг 1 р/сут Гемифлоксацин внутрь 320 мг 1 р/сут
	Клиндомицин внутримышечно 150–450 мг 3 р/сут в течение 7–10 дней	

* Риск АБ-резистентности: регионы с высокой частотой (>10%) распространенности инвазивных штаммов пенициллиночувствительных пневмококков, пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, иммунодефицитом, получавшие АБП в течение предшествующих 6 недель или госпитализированные в течение предшествующих 5 суток, проживающие в «закрытых» учреждениях.

таются излишними и необоснованными согласно европейским и американским стандартам. Одним из таких методов является пункция верхнечелюстных пазух, которая показана при наличии в них гнойного секрета.

Согласно отечественным рекомендациям эвакуация гнойного содержимого пазух представляет собой мощный фактор патогенетического лечения острых синуситов. При этом не рекомендуется дренирование и введение антибактериальных или сложных лекарственных смесей непосредственно в пазухи [9].

Дискутабельным является вопрос о применении топической антибиотикотерапии. В России традиционно в лечении ОРС применяется ряд препаратов, которые, помимо местного антибактериального действия, оказывают также противовоспалительный и сосудосуживающий эффекты. Их применение не поддерживается стандартами EPOS и IDSA, однако на основании исследований, продемонстрировавших эффективность топических антибиотиков, данная группа препаратов была включена в отечественные рекомендации по лечению ОРС [9].

Одним из перспективных лекарственных препаратов, сочетающих антимикробное, противовоспалительное и местное гипосенсибилизирующее действие, а также обладающих сосудосуживающим действием на слизистую оболочку полости носа, является комбинированный препарат фирмы «Рекордати» (Италия) Полидекса с фенилэфрином – назальный спрей. Наряду с обладающим мощным противомикробным действием неомицина и полимиксина В, препарат содержит также дексаметазон и фенилэфрин. Неомицин представляет собой антибиотик группы аминогликозидов широкого спектра действия, образующихся в процессе жизнедеятельности лучистого

Полимиксин В – полипептидный антибиотик, который действует преимущественно на грамотрицательные микроорганизмы. Абсорбируясь на фосфолипидах мембраны и увеличивая ее проницаемость, препарат действует бактерицидно, вызывая лизис бактерий

Таблица 3. Уровень доказательности и рекомендаций по лечению риносинусита у взрослых (EPOS, 2012)

Терапия	Уровень доказательности	Уровень рекомендаций	Значимость
Антибиотики	Ia	A	Да, при остром бактериальном риносинусите
Топические глюкокортикостероиды (интраназальные ГКС)	Ia	A	Да, в основном при поствирусном аллергическом риносинусите
Добавление интраназальных ГКС к антибиотикам, добавление пероральных ГКС к антибиотикам	Ia	A	Да, при остром бактериальном риносинусите
Промывание носа физраствором	Ia	A	Да
Антигистаминный препарат (АГП) + деконгестант	Ia	A	Да, при вирусном остром риносинусите
Ипратропия бромид	Ia	A	При вирусном остром риносинусите
Пробиотики	Ia	A	Для профилактики
Цинк, витамин С, эхинацея	Ib	C	Нет
Фитопрепараты, аспирин, НПВП, парацетамол	Ib (1 исследование)	A	Да, при вирусном и поствирусном остром риносинусите
Добавление пероральных АГП у пациентов с аллергией		B	Нет
Паровые ингаляции	Ia (-) – неэффективно	A (-) – не использовать	Нет
Кромогликат	Ib (-) – неэффективно		Нет
Деконгестанты (монотерапия), муколитики	Нет данных	D	Нет

гриба *Streptomyces fradiae*. Бактерицидное действие данного препарата связано с непосредственным влиянием на рибосомы и угнетением синтеза белка бактериальной клетки. Активность неомицина в отношении многих грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, в т. ч. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Proteus* spp., сочетается с его низкой эффективностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

Поэтому с целью расширения спектра антимикробной активности в ряде фармакологических препаратов неомицин применяют в сочетании с полимиксином В.

Полимиксин В – полипептидный антибиотик, который действует преимущественно на грамотрицательные микроорганизмы. Абсорбируясь на фосфолипидах мембраны и увеличивая ее проницаемость, препарат действует бактерицидно, вызывая лизис бактерий. Активен в отношении *Salmonella*, *Shigella*, *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae* (кроме типа eltor).

Таким образом, неомицин, обладающий бактерицидным действием по отношению к широкому спектру возбудителей, аэробов и анаэробов, в сочетании с особенностями дей-

ствия полимиксина В, в частности его эффективностью в отношении синегнойной палочки, обуславливает активность препарата по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, являющимся возбудителями инфекций верхних дыхательных путей. Дексаметазон характеризуется местным противовоспалительным и гипосенсибилизирующим действием, а вазоконстриктор фенилэфрин гидрохлорид проявляет мягкий сосудосуживающий эффект, выражающийся в улучшении носового дыхания за счет уменьшения отека слизистой оболочки полости носа. Благодаря комбинации лекарственных компонентов препарат обладает сосудосуживающим, противовоспалительным и антибактериальным действием за счет входящих в его состав активных компонентов, что позволяет воздействовать сразу на несколько этиопатогенетических механизмов заболевания.

Таким образом, применение комбинированных топических препаратов при остром риносинусите обосновано, многолетние наблюдения, а также ряд клинических исследований подтверждают их благоприятное влияние на течение риносинусита [9, 12].

Тем не менее проблема лечения больных острым синуситом остается чрезвычайно актуальной, что обусловлено количеством таких больных, сложностью постановки диагноза, назначением адекватной этиопатогенетической терапии.

Существенную помощь в решении данных проблем оказывают современные рекомендации, позволяющие правильно интерпретировать многочисленные отечественные и зарубежные литературные данные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крюков А.И., Студеный М.Е., Артемьев М.Е. Чумаков П.Л., Рышков Д.А., Горин Д.С. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия. *Медицинский совет*, 2012, 11: 92–6.
2. Янов Ю.К. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита. Пособие для врачей. СПб., 2002. 23 с.
3. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 2004, 193: 3–5.
4. Лопатин А.С. Антибиотикотерапия острых воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Consilium medicum*, 2003, 05(4): 1–8.
5. Рязанцев С.В. Острый синусит. Подходы к терапии. МР. М., 2003. 16 с.
6. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*, 2012, 50(1): 1–12.
7. Chow AW, Benninger MS, Brook I et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(8): e72–e112.
8. Отвагин И.В. Фармакоэпидемиологическое и клинико-бактериологическое обоснование применения цефалоспоринов у больных острым синуситом. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Смоленск, 1998. 22 с.
9. Дайхес Н.А., Янов Ю.К. и др. Принципы этиопатогенетической терапии острых риносинуситов. Клинические рекомендации. М.; СПб., 2014. 26 с.
10. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 137: S1–31.
11. Little DR, Mann BL, Godbout CJ. How family Physicians distinguish acute sinusitis from upper respiratory tract infections: a retrospective analysis. *J Am Board Fam Pract*, 2000, 13: 101–6.
12. Васильева Н.И. Особенности применения топических антибактериальных препаратов в терапии воспалительных заболеваний полости носа, носоглотки и околоносовых пазух у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2012, 11(5).

Вся палитра Франции в ваших руках!

Изофра

Рег.уд. П N015454/01

Полидекса с фенилэфрином

Рег.уд. П N015492/01

Местная антибактериальная терапия

синуситов **ринофарингитов**
ринитов

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Полидекса с фенилэфрином, спрей назальный. Состав (на 100 мл): неомицина сульфат 1 г, что соответствует 650 000 ЕД. Полимиксина В сульфат 1 000 000 ЕД. Дексаметазона метасульфобензоат натрия 0,025 г. Фенилэфрина гидрохлорид 0,250 г. ПОКАЗАНИЯ: воспалительные и инфекционные заболевания носовой полости, глотки, придаточных пазух носа; острый и хронический ринит; острый и хронический ринофарингит; синуситы. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: подозрение на закрытоугольную глаукому; одновременное применение ингибиторов МАО; вирусные заболевания; заболевания почек, сопровождающиеся альбинурией, почечная недостаточность; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст (до 2,5 лет); повышенная чувствительность к компонентам препарата. С осторожностью: у пациентов с артериальной гипертензией, ИБС, гипертиреозом. Избегать попадания препарата в глаза. При случайном попадании препарата в глаза и на другие слизистые оболочки следует немедленно промыть большим количеством воды. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: возможны местные аллергические реакции. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: отпускают по рецепту. Производитель: СОФАРТЕК 21, rue du Pressac, 28500 Вернуле, Франция. Зарегистрировано Министерством здравоохранения РФ: П N015492/01 от 15.12.2008. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Краткая инструкция по применению лекарственного средства Изофра, спрей назальный. Состав (на 100 мл): Фрамицетина сульфат 1,25 г, что соответствует 800 000 ЕД. ПОКАЗАНИЯ: в составе комбинированной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей, в т.ч.: риниты; ринофарингиты; синуситы (при отсутствии повреждений перегородки). Профилактика и лечение воспалительных процессов после оперативных вмешательств. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к фрамидину и другим антибиотикам из группы аминогликозидов. Препарат не следует применять для промывания придаточных пазух носа. Беременность и период грудного вскармливания. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: возможны аллергические реакции. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: отпускают по рецепту. Производитель: СОФАРТЕК 21, rue du Pressac, 28500 Вернуле, Франция. Зарегистрировано Министерством здравоохранения РФ: П N015454/01 от 15.12.2008. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ООО «Русфик»: 123610, Москва, Краснопресненская наб., д. 12
Тел. (495) 258 20 06, факс (495) 258 20 07

LABORATOIRES BOUCHARA-RECORDATI

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА

ПРЕПАРАТОМ ЦЕФДИТОРЕН

Острый риносинусит относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека, и эта проблема с каждым годом становится все актуальнее.

Это заболевание развивается, как правило, на фоне респираторной вирусной инфекции. Тем не менее выраженная клиническая картина острого синусита почти всегда обусловлена последующей бактериальной инвазией околоносовых пазух.

Ключевые слова: острый риносинусит, антибактериальные препараты, Спектрацеф, цефдиторен.

S.V. RYAZANTSEV, MD, Prof., N.N. KHAMGUSHKEEVA, PhD in Medicine, S.A. EREMIN, PhD in Medicine
Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech», Saint-Petersburg, Russia
ANTIBACTERIAL THERAPY OF ACUTE RINOSINUSITIS BY CEFDITOREN

Abstract. Acute rhinosinusitis is one of the most common human diseases, and this problem becomes more important every year. Generally this disease develops against the background of a respiratory viral infection. Although the pronounced clinical picture of acute sinusitis is almost always associated with the fact that it contains bacterial invasion of the paranasal sinuses.

Keywords: acute rhinosinusitis, antibiotics, cefditoren, Spectracef.

Острый риносинусит считается одним из 10 наиболее распространенных диагнозов в амбулаторной практике. До 15% взрослого населения в мире страдают различными формами данного заболевания. В странах Европы риносинуситы ежегодно возникают у каждого седьмого человека (EPOS, 2012). В США регистрируется 31 млн случаев риносинусита в год (IDSA, 2012), а в России – свыше 10 млн случаев в год [1, 2]. По мнению некоторых авторов, реальная заболеваемость риносинуситом еще выше, но не все случаи регистрируются в связи с тем, что многие пациенты не обращаются за врачебной помощью при легкой степени течения заболевания [7]. Он занимает 5-е место среди заболеваний, по поводу которых назначаются антибиотики; в США на покупку антибиотиков ежегодно тратится около 6 млрд долл. [1].

В условиях выраженного отека, блокады естественно-го соустья, стагнации секрета и снижения парциального давления кислорода в пазухах создаются оптимальные условия для развития бактериальной инфекции [3]. При невылеченном синусите инфекция иногда распространяется за пределы пазух, приводя к серьезным осложнениям. Чаще это случается при инфицировании лобной и решетчатой пазух; более всего осложнениям подвержены дети. Распространение инфекции через заднюю стенку фронтального синуса приводит к внутричерепным осложнениям, таким как менингит, субдуральная эмпиема или абсцесс передней доли. При воспалении решетчатой пазухи инфекция распространяется через тонкую кость бумажной пластинки, приводя к поражению глазницы, сопровождающемуся целлюлитом и орбитальным абсцессом. Нелеченные инфекции глазницы почти всегда ведут к слепоте. Антибактериальная терапия риносинусита выступает единственным решением в борьбе с недугом [1, 2, 4].

Среди бактериальных возбудителей острого синусита наиболее значимыми в настоящее время являются так называемые «респираторные патогены» – *Haemophilus influenzae* (26–47%), *Streptococcus pneumoniae* (19–47%), ассоциация этих возбудителей (около 7%), реже – β-гемолитические стрептококки не группы А (1,5–13%), *St. pyogenes* (5–9%), не β-гемолитические стрептококки (5%), *St. aureus* (2%), *M. catarrhalis* (1%), *H. parainfluenzae* (1%). Нельзя забывать о наиболее редких возбудителях синусита (*Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, а также *Prevotella* и *Porphyromonas*), участвующих в поддержании активного воспаления в пазухе и способствующих развитию хронического воспаления [3, 11].

Назначение системных антибиотиков при остром синусите имеет следующие показания:

1. Симптомы инфекции верхних дыхательных путей не купируются, или отсутствует положительная динамика в течение 10 дней, или большинство симптомов, присутствовавших на момент начала заболевания (ринорея, назальная обструкция, ночной кашель, лихорадка), сохраняются более 10 дней.
2. Выраженные симптомы на момент начала заболевания – высокая лихорадка, наличие гнойного отделяемого из носа, болезненность в области придаточных пазух носа, сохраняющиеся в течение 3–4 дней (повышенный риск развития риногенных внутричерепных осложнений).
3. Симптомы вирусной инфекции верхних дыхательных путей полностью или частично купировались в течение 3–4 дней, однако вновь отмечается рецидив с возобновлением всех симптомов.

Основной целью лечения острого бактериального синусита является эрадикация возбудителя. Прекращение при-

ема препаратов пациентами при улучшении самочувствия может снизить эффективность консервативного лечения в связи с неполной эрадикацией возбудителя, что может привести к рецидиву риносинусита, а в некоторых случаях к формированию резистентных штаммов возбудителя.

В этой связи предпочтение в назначении антибактериального препарата должно отдаваться препаратам, обладающим быстрым бактерицидным эффектом [3–5, 11, 13]. При этом критериями эффективности лечения являются в первую очередь динамика основных симптомов синусита (локальной боли или дискомфорта в проекции пораженного синуса, выделений из носа, температуры тела) и общее состояние больного [5].

Результаты исследований по оценке чувствительности пневмококков к макролидам в Российской Федерации показали нарастание резистентности выше приемлемого 20%-ного порога, например в Москве до 26%, в Санкт-Петербурге до 31,2% [19, 20]. Также необходимо отметить низкую природную активность макролидов в отношении гемофильной палочки, второго по частоте респираторного патогена [21, 22]. Долгое время сдерживающим фактором более широкого применения части пероральных цефалоспоринов (цефиксим, цефтибутен) являлась их невысокая антипневмококковая активность [8, 12, 15]. Постоянный рост дозировок амоксициллина совместно или без ингибиторов бета-лактамаз, ввиду необходимости повышения их микробиологической активности, привел к появлению новых форм в режиме 4 г/сут по амоксициллину, близком к максимально допустимому порогу не более 6 г/сут по амоксициллину для взрослых и детей старше 12 лет [8, 17]. Похожая ситуация наблюдается с повышением доз респираторных фторхинолонов, например левофлоксацина, – от 250 до 500 мг и от 750 до 1 000 мг за прием [8, 17].

На основании этих данных с учетом наиболее «популярной» микрофлоры внебольничных инфекций, антибиотикорезистентных особенностей пациента разработаны принципы выбора препарата (табл.).

Антибактериальные препараты для лечения острого синусита у взрослых представлены крайне широко. Только в России на 2012 г. зарегистрировано 458 коммерческих названий препаратов, они представлены 58 международными патентованными названиями, однако относятся все эти препараты только к 8 фармакологическим группам [3, 10]. Несмотря на то что в настоящее время не прекращаются поиски принципиально новых антибиотиков, значительного прорыва в данной области не происходит. В основном развитие антибактериальных препаратов проводится путем усовершенствования имеющихся препаратов, способов их доставки и разработки новых химических веществ внутри определенной группы. Это позволяет разнообразить имеющиеся лекарственные средства и снизить риски развития устойчивости к препарату. Так, добавление клавулановой кислоты к синтетическим и полусинтетическим пенициллинам позволило значительно повысить их эффективность в отношении ставших устойчивыми вариантов микрофлоры и выделить новую подгруппу ингибиторозащищенных пенициллинов. Однако вместе с

положительными свойствами препараты, содержащие клавулановую кислоту, несут и отрицательные эффекты, что ограничивает их применение [8, 9, 11]. Так, высокая токсичность макролидов по отношению к печени не позволяет вывести их как основной антибиотик в лечении неосложненных респираторных инфекций верхних дыхательных путей [9, 11]. Поэтому особая роль отводится разработке внутри групп антибиотиков принципиально новых препаратов, потенцирующих положительные эффекты группы и уменьшающих негативные [10].

Особое внимание необходимо обращать на регионарные особенности микробного пейзажа, учитывая уровень резистентности микрофлоры. Так, во многих зарубежных источниках ко-тримоксазол относится к препаратам, высокоэффективным в лечении острого синусита, однако в России антибиотикорезистентность к данному препарату значительно превышает 20%-ный предел, что не позволяет рекомендовать его для эмпирической терапии [11].

Одними из наиболее перспективных групп антибиотиков, применяемых при респираторных бактериальных инфекциях, являются цефалоспорины III поколения, и в частности Спектрацеф (цефдиторен), недавно появившийся на российском рынке.

Важное структурное отличие Спектрацефа от всех остальных цефалоспоринов II–III поколения – наличие метилтиазолиновой группы, обеспечивающей повышение активности против грам(+)–бактерий и очень высокую аффинность цефдиторена в отношении пенициллин-связывающего белка ПСБ2Х пневмококка. Активность цефдиторена, как и всех бета-лактамов, является время-зависимой; для цефалоспоринов целевое значение $t > \text{МПК}$, необходимое для развития бактерицидного эффекта и

Таблица. Принципы выбора антибиотика с учетом микрофлоры внебольничных инфекций и антибиотикорезистентности

Показание	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Стартовая эмпирическая терапия	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат Амоксициллин/сульбактам Цефдиторен Цефиксим Цефуросим аксетил
Аллергия на β-лактамы		Азитромицин Джозамицин Кларитромицин Левофлоксацин Моксифлоксацин
Риск АБ-резистентности* или неэффективность стартовой терапии	Амоксициллин/клавуланат Цефдиторен	Левофлоксацин Моксифлоксацин
	Клиндамицин	

* Риск АБ-резистентности: регионы с высокой частотой (>10%) распространенности инвазивных штаммов пенициллин-нечувствительных пневмококков; пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, иммунодефицитом; получавшие АБП в течение предшествующих 6 недель или госпитализированные в течение предшествующих 5 суток; проживающие в «закрытых» учреждениях; проживающие с детьми дошкольного возраста, посещающими дошкольные учреждения.

эрадикации возбудителя, составляет $\geq 40\%$ от интервала дозирования. При режиме дозирования по 200 мг 2 р/сут $t > \text{МПК}$ цефдиторена превышает 40%-ный интервал дозирования в отношении как чувствительных штаммов *S. pneumoniae*, так и промежуточно-резистентных штаммов ($\text{МПК} - 0,5 \text{ мг/л}$). Причем в отношении последних $t > \text{МПК}$ цефдиторена составляет 54% и выше соответствующего показателя других пероральных бета-лактамов, включая амоксициллин/клавуланат ($t > \text{МПК} - 40\%$). При увеличении дозы цефдиторена до 400 мг 2 раза в сутки становится возможным достижение $t > \text{МПК}$ более 40% даже в отношении пенициллин-резистентных штаммов *S. pneumoniae* [12]. По выраженности бактерицидного эффекта через 24 ч цефдиторен превосходит другие пероральные бета-лактамы, включая амоксициллин/клавуланат (АМК), цефуроксим, цефиксим, цефподоксим и по меньшей мере не уступает левофлоксацину [13]. Кроме того, цефдиторен обладает доказанным постантибиотическим эффектом в течение ≥ 1 ч в отношении *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis* [14]. По данным российского исследования, в целом Спектрацеф по активности *in vitro* был наиболее активным из протестированных антимикробных препаратов, включая амоксициллин, азитромицин, кларитромицин, левофлоксацин, цефиксим, цефтриаксон и др., в отношении штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ [12].

Важным преимуществом Спектрацефа является также его устойчивость к большинству наиболее распространенных хромосомных и плазмидных β -лактамаз грамотрицательных бактерий. Препарат обладает высокой биодоступностью и создает надежные бактерицидные концентрации в очаге поражения. Не метаболизируется в печени; обладает хорошим профилем переносимости и безопасности [15, 18]. По данным клинических исследований,

терапия цефдитореном как в дозе 200 мг 2 р/сут, так и в дозе 400 мг 2 р/сут отличается хорошей переносимостью; частота отмены препарата по причине непереносимости составила в указанных группах 2 и 3% соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами (ПЭ), отмеченными как при терапии цефдитореном, так и препаратами сравнения, были диарея, тошнота и вагинальный кандидоз у женщин. В исследовании клинической эффективности Спектрацефа при лечении пациентов с гнойным синуситом побочные реакции не имели прямой связи с приемом препарата, являлись легкими, имели транзиторный характер и ни в одном случае не потребовали отмены препарата [6]. Препарат показал меньший риск аллергических и кожных реакций у пациентов с аллергическими реакциями на пенициллин, меньшую гепатотоксичность в сравнении с препаратами, содержащими клавулановую кислоту, и макролидами [6, 16]. В клинических исследованиях при остром синусите цефдиторен сравнивался с цефуроксимом аксетилом и амоксициллином в стандартных дозах. При объединенном анализе результатов 3 исследований с участием 1 817 пациентов не было выявлено достоверных различий между эффективностью цефдиторена и препаратов сравнения как на момент окончания терапии (80,2% в сравнении с 84,8% соответственно), так и на момент визита контроля излечения (71,2% в сравнении с 77,4% соответственно) [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая активность Спектрацефа в отношении ключевых возбудителей острого риносинусита, в т. ч. в отношении пенициллин-резистентных штаммов пневмококка, позволяет рассматривать его как предпочтительный пероральный препарат в терапии данного заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*, 2012, 50(1): 1-12.
- Chow AW, Benninger MS, Brook I et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(8): 72-112.
- Pankey GA, Gross CW, Menckelsohn MG. Contemporary Diagnosis and Management of Sinusitis. Pennsylvania, 1997, 150.
- Лопатин А.С. Принципы лечения острых и хронических синуситов. Фармакотерапия болезней уха, горла и носа с позиций доказательной медицины: Лекционный образовательный курс. М., 2006: 15-23.
- Finlay J, Miller L, Poupard JA. A review of the antimicrobial activity of clavulanate. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52(1): 18-23.
- González N et al. Efficacy of simulated cefditoren versus amoxicillin-clavulanate free concentrations in countering intrastrain *ftsI* gene diffusion in *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(6): 2788-2794.
- Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Клинические рекомендации. 2014.
- Справочник по антимикробной терапии. Под ред. Козлова Р.С., Дехнича А.В. Смоленск: «Смоленский полиграфический комбинат», 2010. 415 с.
- Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов: концепция «параллельного ущерба». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2010, 12(4): 284-294.
- Ferrer P et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Macrolides- and Amoxicillin. Clavulanate-induced Acute Liver Injury. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 119(1): 3-9.
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Юшкина М.А., Шадрин Г.Б. и др. Эффективность цефдиторена в лечении острого гнойного синусита. *Мед. Совет*, 2016, 18: 10-13.
- Козлов Р.С., Дехнич А.В. Цефдиторен пивоксил: клинико-фармакологическая и микробиологическая характеристика. *КМАХ*, 2014, 16(2): 111-129.
- Mezzatesta ML et al. Cefditoren versus community-acquired respiratory pathogens: time-kill studies. *J Chemother*, 2009, 21 (4): 378-82.
- Wellington K, Curran MP. Cefditoren pivoxil. A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*, 2004, 64: 2597-618.
- Козлов Р.С. Перспективы применения новых цефалоспоринов в терапии пневмококковых инфекций. *Пульмонология*, 2011, (3): 53-8.
- Hatzaki D et al. Comparative efficacy with other antimicrobials and risk factors for resistance in clinical isolates causing UTIs in outpatients. *BMC Infect Dis*, 2012(25): 228.
- Антимикробная терапия по Дж. Сэнфорду. Под ред. Д. Гилберта. М.: Гранат, 2013. 640 с.
- Granizo JJ et al. *Rev. Esp Quimioter*, 2008, 21(1): 14-21.
- Mayanskiy N, Alyabieva N, Ponomarenko O, Lazareva A, Katosova L, Ivanenko A, Kulichenko T, Namazova-Baranova L, Baranov A. Serotypes and antibiotic resistance of noninvasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *Int J Infect Dis*, 2014, 20: 58-62.
- Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae* выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. *Антибиотики и химиотерапия*, 2015, 60: 10-18.
- Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev*, 2007, 20: 368-389.
- Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 2003, 7(Suppl 1): 13-20.

ПОДПИСКА • 2017

ВЕДУЩИЕ РОССИЙСКИЕ ИЗДАНИЯ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ МЕДИЦИНСКОГО
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКОВ



ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «РЕМЕДИУМ»

I полугодие 2017 года – **6600 руб.**
Годовая подписка – **12000 руб.**

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «РОССИЙСКИЕ АПТЕКИ»

I полугодие 2017 года – **2688 руб.**
Годовая подписка – **4992 руб.**
Один месяц – **416 руб.**

Вы можете оформить подписку на журнал в любом почтовом отделении
России по каталогам:

«Роспечать», индекс **47277**
«Пресса России», индекс **43043**
«Каталог российской прессы
Почта России», индекс **35611**

«Роспечать», индекс **79739**
«Пресса России», индекс **27871**
«Каталог российской прессы
Почта России», индекс **35612**

Дополнительные возможности для подписки:
на наших сайтах www.remEDIUM.ru, www.rosapteki.ru
на выставках и семинарах
пишите заявку на e-mail: podpiska@remedium.ru

ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

**у официальных
дилеров:**

Ремедиум Северо-Запад
Санкт-Петербург
тел. (812) 971-7213

Ремедиум-Приволжье
Нижний Новгород
тел. (831) 411-1983

**у наших партнеров –
альтернативных
подписных агентств**

ООО «Информнаука»
тел. (495) 787-3873,
152-5481
www.informnauka.com

ООО «Руспресса»
(495) 729-4700,
(495) 651-8219

**ООО «Деловые
издания»**
тел.: (495) 685-5978

**ООО АП «Деловая
пресса»,**
тел. (495) 665-6892

ЗАО «МК-Периодика»
тел. (495) 672-7089

ООО «Урал-пресс»
(филиалы
в 52 регионах России)
тел. (495) 789-8636
www.ural-press.ru

Беларусь
«Белпочта»,
тел. (375 17) 226-0173,
205-4181

Казахстан
«Дауыс», Алматы
тел. (727) 277-1037
«Казпочта»
www.kazpost.kz
«Прессинформ»
тел. (812) 786-5829

ВЫСОКОДОЗОВЫЕ ФТОРХИНОЛОНЫ

В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО СИНУСИТА

Анализируются преимущества и недостатки различных классов антибактериальных препаратов, в частности эффективность и безопасность препарата Левофлоксацин (Леволет Р) для лечения острых и обострения хронических заболеваний ЛОР-органов. Рассматривается эволюция методов лечения этими препаратами, подводятся предварительные итоги исследований. Приводятся актуальные сведения об эффективности и удобстве новой дозировки с выраженным терапевтическим результатом.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, Левофлоксацин, Леволет Р 750 мг, инфекции верхних дыхательных путей.

S.V. RYAZANTSEV, MD, Prof., K.I. SAPOVA

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Ministry of Health of the Russian Federation

HIGH-DOSE FLUOROQUINOLONES IN TREATMENT OF ACUTE SINUSITIS

Advantages and disadvantages of the various classes of antibiotics is argued, in particular effectiveness and safety of Levofloxacin (Levolet R) in treatment of acute and of exacerbation of chronic diseases in otolaryngology. The evolution of methods of treatment with these products, summed up the preliminary results of research. Relevant information about the effectiveness and convenience of the new dosing with a pronounced therapeutic result is given.

Keywords: antibiotics, Levofloxacin, Tavanic, upper respiratory tract infection.

В последние годы появилось значительное количество публикаций, посвященных анализу результатов лечения инфекционно-воспалительной патологии верхних дыхательных путей (ВДП) респираторными фторхинолонами.

Респираторными фторхинолами (ФХ) называют группу антибиотиков, используемых для лечения заболеваний дыхательных путей (почему они и называются респираторными). Данный класс антимикробных препаратов был разработан на основе классических фторхинолоновых средств, но они обладают неоспоримыми преимуществами перед своими предшественниками. Это повышенная активность в отношении *S. pneumoniae*, основного возбудителя респираторных инфекций, а также существенная чувствительность в отношении *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Так, классический фторхинолоновый антибиотик ципрофлоксацин в настоящее время обладает крайне низкой активностью в отношении *S. pneumoniae* [1].

В настоящее время группа фторхинолонов в России пополнилась новым аналогом левофлоксацина – препаратом Леволет производства компании Dr. Reddy's.

По химической структуре Леволет является фторхинолоном III поколения и представляет собой оптически активный левовращающий изомер офлоксацина. В химической структуре левофлоксацина существенную роль играют две основные группы: 4-метилпиперазинильная кислота, обуславливающая усиление всасывания при приеме препарата внутрь, повышение его активности в отношении грамотрицательных бактерий, удлинение периода полувыведения, и оксазиновое кольцо, обуславливающее расширение спектра активности в отношении грамположительных бактерий, а также удлинение периода полувыведения. Левофлоксацин характеризуется в 2 раза большей активностью, чем офлоксацин [2].

Леволет® Р (левофлоксацин) – фторхинолон, противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия. Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов *in vitro* и *in vivo*. Антибактериальный эффект этого препарата обеспечивает блок ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV, что приводит к нарушению суперспирализации и сшивки разрывов ДНК с последующим прекращением ее синтеза. В связи с тем, что возбудители инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей высокочувствительны к левофлоксацину, а также принимая во внимание характерную для фторхинолонов быструю всасываемость при приеме внутрь и способность хорошо проникать в слизистую оболочку респираторного эпителия, вовлеченного в воспалительный процесс, левофлоксацин, наряду с другими фторхинолонами, включен в первую линию терапии у больных острыми риносинуситами [3].

В клинике оториноларингологии НАМН Украины изучали клиническую эффективность препарата Леволет® Р. Обследованы в динамике 32 пациента с острым риносинуситом. Возраст больных от 21 до 29 лет. Средний возраст пациентов составил $25,3 \pm 1,2$ года. Продолжительность заболевания – до 2 нед.

Клиническая симптоматика у больных не отличалась разнообразием: боль в проекции околоносовых пазух – у 32 (100,0%), усиливающаяся при смене положения головы, слизисто-гнойные выделения из полости носа – у 32 (100,0%), затруднение носового дыхания – у 32 (100,0%). При объективном обследовании больных, в частности при физикальном осмотре и при передней риноскопии, болезненность при пальпации ОНП определена у 32 пациентов (100%); отечность и гиперемия слизистой оболочки полости носа – у 28 (80,0%) больных; в 11 наблю-

дениях (31,4%) пальпировались расширенные и болезненные лимфатические узлы. Также проводили мониторинг общего состояния больных, общий анализ крови, рентгенологическое исследование. Леволет® Р назначали в дозе 500 мг 1 раз в день на протяжении 10 дней.

В результате лечения состояние больных довольно быстро улучшилось. Применение комплексной терапии, включающей этиопатогенетическое лечение Леволетом® Р, обеспечило быстрый клинический эффект. Болевые ощущения исчезли на 3-й день лечения – у 28 (87,5%), а по окончании курса лечения – у 30 (93,8%) обследованных, гнойные выделения купированы к 5-му дню лечения – у 26 (81,3%) из 32 больных, а по окончании курса лечения – у 30 (93,8%); лимфаденопатия исчезла у 32 (100,0%) больных.

В настоящее время группа фторхинолонов в России пополнилась новым аналогом левофлоксацина – препаратом Леволет производства компании Dr. Reddy's

В течение всего курса лечения препарат Леволет® Р отличался относительно хорошей переносимостью. Только у 2 из 32 пациентов (6,3%) отмечались незначительные побочные явления в виде тошноты. Следует отметить, что эти явления были незначительными. Ни одному из пациентов не потребовалось проведения специального лечения в связи с вышеуказанными побочными реакциями и ни один из них не отказался от проводимой терапии. Не зафиксировано ни одного случая фототоксичности, что характерно для препаратов группы фторхинолонов.

Клиническая эффективность и безопасность данного антибиотика послужила основанием для использования препарата Леволет® Р у 20 больных негоспитальной пневмонией, не требующих госпитализации (мужчин – 11, женщин – 9; возраст – от 18 до 62 лет). Леволет® Р назначали в дозе 500 мг 1 раз в сутки с достаточным количеством жидкости. Продолжительность лечения определялась критериями достаточности антибактериального лечения (нормализация температуры тела, отсутствие симптомов интоксикации, одышки, выделения гнойной мокроты, положительными рентгенологическими и лабораторными данными) и составила в среднем от 5 до 7 дней.

В результате у всех пациентов достигнуто клиническое излечение, подтвержденное рентгенологически. Было отмечено отсутствие существенных побочных действий препарата Леволет® Р (в трех случаях отмечалась кратковременная после приема препарата тошнота) [4].

И.Б. Анготоева изучала эффективность препарата Леволет Р для лечения острых риносинуситов и обострения хронических, а также провела оценку безопасности использования препарата Леволет® Р у пациентов, включенных в исследование. В группу вошли 20 человек, из них 7 с диагнозом «острый бактериальный риносинусит» (ОРС) (3 мужчины и 4 женщины) и 13 человек с обострением хронического риносинусита (ХРС) (5 мужчин и 8

женщин) от 19 до 50 лет (средний возраст – 28 лет). Одна пациентка выбыла из исследования по причине развития у нее на третий день тянущих болей по протяжению связок в кистях и ступнях (в дальнейшем этот эффект рассматривался как побочный). У всех пациентов на основании передней риноскопии и оптической эндоскопии зарегистрированы признаки воспаления (отечность, гиперемия носовых раковин, слизистое отделяемое). Грубых деформаций костных структур не выявлено. Наличие патологического (гнойного) секрета выявлено у всех пациентов, что свидетельствует в пользу гнойного процесса. Отек носовых раковин справа во время исходного визита (Т0) отмечен у 100% пациентов. К моменту заключительного визита (Т2) он сохранился у 50% пациентов, это почти в 3 раза меньше, чем на момент первого осмотра ($p < 0,05$, критерий Мак-Немара). Отек носовых раковин присутствовал у 93% пациентов основной группы до лечения, после лечения он сохранился лишь у 17% пациентов (почти в 5,5 раз меньше, чем на момент Т0), что также статистически значимо отличается от показателей Т0. Полученные данные свидетельствуют об эффективности препарата Леволет® Р в отношении уменьшения отека носовых раковин при ОРС. Во время применения препарата Леволет® Р в течение 10 дней у больных ОРС не было отмечено ни одного случая развития аллергических реакций. У одной пациентки развились диспепсические явления. Удовлетворительно перенесли прием препарата 19 пациентов [5].

В России и странах зарубежья проведено множество исследований, доказывающих приоритетность в использовании препарата Леволет Р по сравнению с другими классами антибактериальных препаратов.

А.И. Крюков с соавт. провели сравнительный анализ эффективности и безопасности препарата Леволет® Р и амоксициллина клавуланата в лечении больных острым бактериальным синуситом. В исследовании участвовали 40 пациентов (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 65 лет с установленным диагнозом «острый синусит». Больные предъявляли жалобы на головную боль, заложенность носа, гнойное отделяемое из носа, повышение температуры тела выше 38 °С и общую слабость. В 17 случаях был выявлен односторонний гайморит справа, в 12 случаях – слева. У 5 пациентов был диагностирован правосторонний гемисинусит, в 3 случаях – левосторонний гемисинусит, в 3 – пансинусит.

В последние годы для лечения ряда инфекций стали с успехом использовать короткие курсы назначения левофлоксацина в высокой дозе – 750 мг 1 раз/сут на протяжении 5 дней

В ходе исследования была проведена рандомизация больных на 2 группы, сходные по возрастному и половому составу: 1-я группа (20 человек) – пациенты, получавшие Леволет® Р по 1 таблетке (500 мг) ежедневно 1 р/сут в течение 10–14 дней. 2-я группа (20 человек) – пациенты, получавшие амоксициллин/клавуланат по 1 таблетке 625 мг 3 р/день на протяжении 10–14 дней.

Всем указанным пациентам проводили антибактериальную терапию, по результатам которой было отмечено выраженное клиническое и бактериологическое улучшение (эрадикация возбудителя или существенное уменьшение его количественного состава) во всех 40 случаях.

Однако в группе пациентов, принимавших Леволет® Р, чистую промывную жидкость при пункции верхнечелюстной пазухи удалось получить в 9 случаях (45%) на 3-и и в 11 случаях (55%) на 4-е сут. При этом клинические данные полностью соответствовали результатам микробиологических методов исследования (полной эрадикации возбудителя удавалось достичь также к 3–4-м сут. соответственно). При этом к указанным срокам значительно улучшалось общее состояние больных, а окончательное разрешение клинической картины заболевания наступало к 5–6-м сут. В группе пациентов, принимавших амоксициллин/клавуланат, чистой промывной жидкости удавалось добиться у 7 пациентов (35%) на 5-е сут. терапии и в 13 случаях (65%) – к 6-м суткам терапии. Полной эрадикации возбудителя по результатам микробиологического исследования удалось добиться также соответственно на 5-е и 6-е сутки терапии у 18 исследованных больных.

На основании проведенных исследований применение препарата Леволет® Р в сравнении с амоксициллином/клавуланатом приводило к значительно более быстрым результатам как в клинической картине заболевания, так и в отношении быстроты бактериальной эрадикации возбудителей. В этой связи необходимо отметить полученный высокий процент положительных результатов терапии Леволетом Р. При этом обращают на себя внимание положительные отзывы пациентов о кратности и форме назначения препарата Леволет® Р в сравнении с амоксициллином/клавуланатом [6].

На основании проведенных исследований применение препарата Леволет® Р в сравнении с амоксициллином/клавуланатом приводило к значительно более быстрым результатам как в клинической картине заболевания, так и в отношении быстроты бактериальной эрадикации возбудителей

В исследовании Frank с соавт. были изучены сравнительная эффективность и безопасность монотерапии левофлоксацином (Леволет® Р) (внутривенно и/или внутрь) и ступенчатой терапии азитромицином в комбинации с внутривенным введением цефтриаксона. Клиническая и микробиологическая эффективность терапии были эквивалентными в обеих группах лечения: 94,1% vs 92,3% и 89,5% vs 92,3% при терапии левофлоксацином и азитромицином с цефтриаксоном соответственно. Частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР), зарегистрированных в указанных группах пациентов, также достоверно не отличалась (5,3 и 9,3% соответственно) [7].

По данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, включавшего 753 пациен- та с осложненными инфекциями верхних дыхательных

путей, левофлоксацин проявил сходную с дорипенемом клиническую эффективность и микробиологическую эффективность. В рамках этого исследования пациенты были рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе назначался левофлоксацин в дозе 250 мг 1 раз/сут внутривенно в течение 3 дней, затем перорально в той же дозе в течение 7 дней. Пациенты 2-й группы получали дорипенем в течение 3 дней в виде внутривенных инфузий по 500 мг 3 раза/сут, затем левофлоксацин внутрь по 250 мг 1 раз/сут в течение 7 дней. Клиническая эффективность в 1-й группе составила 90,2%, во 2-й – 95,1%, микробиологическая эффективность была равна 83,4 и 81,2% соответственно [9].

Несмотря на то что согласно различным исследованиям эффективность препарата близка к эффективности других хинолонов, очевидными преимуществами Леволета Р являются низкий уровень побочных эффектов, хорошая переносимость и возможность однократного суточного приема в дозировке 750 мг.

В последние годы для лечения ряда инфекций стали с успехом использовать короткие курсы назначения левофлоксацина в высокой дозе – 750 мг 1 раз/сут на протяжении 5 дней. Они были предложены для повышения бактерицидной активности этого антибактериального препарата (которая, как отмечено выше, зависит от его концентрации) и снижения риска возникновения антибиотикорезистентности. В США такие курсы официально одобрены для лечения пациентов старше 18 лет с внебольничными пневмониями, острым бактериальным синуситом, а также с осложненными инфекциями верхних дыхательных путей и острым тонзиллитом при сохранении нормальной функции почек (клиренс креатинина > 50 мл/мин). Эффективность и хорошая переносимость высокодозовых курсов левофлоксацина подтверждена данными клинических исследований.

Майкл Пул с коллегами сравнили использование двух дозировок левофлоксацина при лечении острого бактериального синусита. В общей сложности были рандомизированы 784 пациента, из них 780 пациентов получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата и были включены в группу после рандомизации. Левофлоксацин по 750 мг ежедневно в течение 5 дней получили 389 пациентов, а левофлоксацин по 500 мг в течение 10 дней – 391 пациент.

Долгосрочные исходы в отношении клинического эффекта и микробиологической эрадикации при визите по завершении исследования были между 2 группами лечения сходными. Долгосрочное клиническое излечение или улучшение было выявлено при терапии левофлоксацином по 750 мг в 94,1% (127/135) случаев против 93,1% (121/130) случаев при терапии левофлоксацином по 500 мг. Долгосрочная микробиологическая эрадикация/предположительная эрадикация выявлена у 94,1% (127/135) пациентов при терапии левофлоксацином по 750 мг и у 94,6% (123/130) при терапии левофлоксацином по 500 мг. У 2 пациентов в группе лечения по 500 мг была диагностирована клиническая неэффективность, но при визите по завершении исследования в повторно полученных образцах выявлена стойкая эрадикация

исходно выявленного возбудителя. Долгосрочная частота клинического рецидивирования также была сходной между группами лечения (5,9% (8/127) против 6,9% (9/123) соответственно).

Курс лечения левофлоксацином по 750 мг в течение 5 дней оказался столь же эффективным, как и курс лечения левофлоксацином по 500 мг в течение 10 дней. Учитывая преимущества короткого курса терапии высокой дозой антибиотиков, включая снижение риска развития устойчивости, можно утверждать, что схема лечения левофлоксацином по 750 мг в течение 5 дней эффективна и безопасна [10].

Выполнено многоцентровое открытое неинтервенционное (наблюдательное) пострегистрационное когортное исследование с участием взрослых пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, которые получали препарат Леволет® Р в качестве этиотропной терапии в рутинной клинической практике. Проанализированы материалы обследования и лечения 476 пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $40,5 \pm 0,5$ года), которым в условиях 35 исследовательских центров Европы по поводу хронического полипозного риносинусита был назначен левофлоксацин (Леволет® Р) внутрь в дозе 500 мг один раз в сутки в течение 28 дней в 270 случаях и в дозе 750 мг 1 р/сут в течение 10 дней – 206 человек.

76 (1,3%) пациентов не завершили 28-дневный курс терапии, среди которых только один (0,2%) из-за развития нежелательного побочного явления. Таким образом, показатель комплаентности составил 68,7% (доверительный интервал 95,3–99,5). 10-дневный курс препарата Леволет® Р завершили 180 человек (показатель комплаентности составил 96,1%). При оценке общих результатов терапии по шкале IMOS в большинстве – 474 (99,6%) – анкет врачи отметили положительный эффект от лечения. При этом они определяли состояние пациентов как «полное выздоровление» и «значительное улучшение» у 192 (40,3%) и 249 (52,3%) пациентов соответственно. Не зарегистрировано ни одного человека, состояние которого ухудшилось при приеме препарата, у двух (0,4%) состояние не изменилось, у 33 (6,9%) улучшение было незначительным.

Проведенное исследование подтверждает данные и доказывает высокую эффективность, безопасность и переносимость 28-дневного курса применения лекарственного средства Леволет® Р. Несмотря на то что левофлоксацин может привести к улучшению состояния больных хроническим полипозным риносинуситом при назначении 500 мг/сут на протяжении 28 дней, было доказано, что пероральный прием этого препарата по 750 мг/сут на протяжении 10 дней позволяет добиться лучших результатов, в частности уровня комплаентности. При этом пациенты хорошо переносили лечение и крайне редко отказывались от лекарства из-за нежелательных побочных явлений [11].

В работе японских исследователей оценивалась эффективность и безопасность перорального приема левофлоксацина при лечении острого неосложненного риносинусита в дозировках 500 мг 2 р/сут 7 дней и 750 мг 1 р/сут в течение 5 дней. Обследование пациентов проводилось через 3 дня после завершения лечения препаратом и спустя 3 мес. Клиническая эффективность стандартной дозировки левофлоксацина составила 91,9%, а 5-дневный курс приводил к эрадикации возбудителя в 95,8% случаев. Спустя 3 мес. рецидив инфекции был отмечен у 17,4% пациентов, принимавших препарат в первой группе, и у 5,6% использовавших 5-дневный курс [12].

Исходя из вышеприведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Леволет® Р по своим свойствам является эффективным при лечении больных с острыми и обострением хронических заболеваний верхних дыхательных путей. Его эффективность составляет 93,8–100%.
2. Левофлоксацин хорошо переносится больными и обладает минимальными побочными эффектами (6,3%), что свидетельствует о терапевтической ценности препарата Леволет® Р.
3. Доказана эффективность препарата Леволет® Р (левофлоксацина) по сравнению с другими классами антибактериальных препаратов, используемых в лечении данной патологии.
4. Длительность пребывания препарата в организме делает возможным его прием 1 раз в сутки с дозировкой 750 мг на протяжении 5 дней.



ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2010, 12(4): 329–41.
2. Горпинченко И.И. Изучение эффективности использования препарата Леволет (левофлоксацин) у больных острым риносинуситом. *Здоровье Украины*, 2011, 2: 137–140.
3. Корнеев И.А. Применение препарата Леволет Р у пациентов с острым риносинуситом в реальной клинической практике. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 5: 28–30.
4. Лещенко С.И. Применение левофлоксацина в практике пульмонолога. *Український пульмонологічний журнал*, 2009, 4: 54–57.
5. Анготева И.Б. Эффективность и безопасность препарата Леволет для пациентов с острым бактериальным риносинуситом и обострением хронического гнойного риносинусита. *Фарматека. Поликлиника*, 2011, 10(223): 60–64.
6. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Юшкина М.А. Исследование эффективности и безопасности левофлоксацина и амоксициллина клавуланата у больных острым бактериальным синуситом. *Медицинский Совет*, 2014, 15: 6–9. DOI:10.21518/2079-701X-2014-15-6-9.
7. Maezawa K, Yajima R, Terajima T, Kizu J, Hori S. *Journal of Infections*, 2013 October, 19(5): 996–998.
8. Пальчун В.Т., Кафарская Л.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Закариева А.Н. Анализ эффективности различных антибактериальных препаратов при остром экссудативном гайморозомоидите. *Лечебное дело*, 2010, 3: 44–48.
9. Zhang ZC, Jin FS, Liu DM et al. Safety and efficacy of levofloxacin for the treatment of chronic polyposis rhinosinusitis in European patients. *European Journal of Otorhinolaryngology*, 2012, 14(6): 870–874.
10. Poole M. A Trial of High-Dose, Short-Course Levofloxacin for the Treatment of Acute Bacterial Sinusitis. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 2006, 134: 10–17.
11. Paglia M, Peterson J, Fisher AC et al. Safety and efficacy with levofloxacin 500 mg for 4 weeks in treating chronic respiratory tract infections. *Curr. Med. Res Opin.*, 2010, 26(6): 1433–1441.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЛОР-ОРГАНОВ:

ДЕЛИКАТНАЯ ТЕРАПИЯ

Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев острые воспалительные заболевания ЛОР-органов имеют вирусную природу, присоединение бактериальных агентов значительно отягощает течение инфекционного процесса, ведет к развитию рецидивирующих и хронических форм. Подобные клинические случаи требуют проведения адекватной, зачастую продолжительной, системной этиотропной терапии. В практике оториноларинголога широко используются антибактериальные препараты следующих групп – β-лактамы (пенициллины и цефалоспорины), макролиды, респираторные фторхинолоны. Частота нежелательных явлений, в т. ч. и со стороны желудочно-кишечного тракта при использовании препаратов всех вышеперечисленных групп достаточно велика, чтобы ей пренебрегать. В статье подробно рассматриваются вопросы нарушения нормального биоценоза кишечной микрофлоры при этиотропном лечении бактериальных инфекций ЛОР-органов и существующие пути решения данной проблемы. Широкие перспективы в этом плане имеют так называемые экоантибиотики – новая группа антибактериальных препаратов, содержащих традиционный антибиотик и пребиотик как вспомогательное вещество.

Ключевые слова: бактериальный риносинусит, клинические рекомендации, рекомендательные документы, этиотропная терапия, экоантибиотики, антибиотикорезистентность, пребиотики, антибиотик-ассоциированная диарея, лактулоза.

V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., G.N. NIKIFOROVA, MD, Prof., E.I. PETROVA

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

BACTERIAL INFECTIONS OF THE EAR, NOSE AND THROAT: A DELICATE TREATMENT

Although the majority of acute inflammatory ENT pathologies are known to be caused by viruses alone, their association with bacteria tend to make the infection severe, persistent, and recurrent. In these cases long-term systemic antibiotics are required. ENT-specialists use beta-lactame antibiotics (penicilline/cephalosporine), macrolides, respiratory fluoroquinolones. Adverse drug reactions for these medications are very common, and gastrointestinal tract is particularly vulnerable.

The article gives a detailed account of normal gut microflora changes after systemic use of antibiotics for bacterial ENT-infections and consideration to problem solving. Ecoantibiotics are the new a new group of antibacterial drugs containing traditional antibiotic and prebiotic as adjuvant, that give us future prospect for delicate and safe antibiotic therapy.

Keywords: bacterial rhinosinusitis, treatment guidelines, reference documents, etiologic treatment, antibiotic resistance, ecoantibiotics, prebiotics, antibiotic-associated diarrhea, lactulose.

Существенную долю в структуре патологии ЛОР-органов составляют острые и хронические инфекционные заболевания – риносинуситы, тонзиллофарингиты, ларингиты и отиты. Не являясь, как правило, состояниями, непосредственно приводящими к летальному исходу, они существенно влияют на качество жизни больных, ведут к временной утрате трудоспособности и обуславливают значительный экономический ущерб государственному здравоохранению и самим пациентам.

Проблема адекватной антибактериальной терапии больных с патологией ЛОР-органов не теряет актуальности. Известно, что подавляющее большинство случаев острых инфекционных заболеваний верхних отделов дыхательных путей и уха (до 95%) обусловлены вирусной инвазией, в основном протекают в нетяжелой форме и не требуют назначения системной этиотропной терапии [1, 2]. Однако в ряде случаев вирусная природа патологического процесса сменяется бактериальной – активируется сапрофитная или присоединяется патогенная микрофлора, усугубляются клинические проявления и заболевание принимает более тяжелое и затяжное течение [2, 3]. Существует также немалая группа пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями и анатомическими нарушениями ЛОР-

органов, у которых каждый эпизод обычной простуды с высокой вероятностью и в краткие сроки приводит к обострению имеющейся патологии, что в конечном счете требует назначения системных антибактериальных препаратов. Значительно отягощает течение острых воспалительных заболеваний респираторного тракта также наличие хронической патологии и других органов и систем [4, 5].

Учитывая вышеизложенное, вопрос о целесообразности назначения системных антибактериальных препаратов является нередким в практике оториноларинголога. Неадекватно подобранная терапия острого инфекционно-воспалительного процесса респираторного тракта приводит к затяжному течению заболевания, рецидивам, развитию осложнений и переходу в хроническую форму. Клинический, экономический и моральный ущерб неадекватной этиотропной терапии трудно переоценить [4, 5].

Структуру возбудителей внебольничных острых бактериальных инфекций верхних отделов дыхательных путей и уха (за исключением тонзиллофарингитов) составляют преимущественно *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (40–60 и 25–40% случаев заболеваний соответственно), реже встречаются *Moraxella catarrhalis* (2–10%), *Staphylococcus aureus* (4–5%), *Streptococcus pyogenes*

(0–5%), атипичная флора – *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* (у 7–12% пациентов), *Bacteroides*, *Fusobacterium*, анаэробы и другие микроорганизмы. В глотке основным возбудителем бактериальных инфекционных процессов является *Streptococcus pyogenes*. По разным оценкам, около 20% клинических случаев характеризуются бактериальными микст-инфекциями, а также бактериально-вирусными ассоциациями. У детей этиологическая значимость вирусно-бактериальных ассоциаций отмечается при 25–30% острых заболеваний респираторного тракта [6, 7].

Из всего спектра доступных сегодня антибактериальных препаратов в ЛОР-практике для эмпирического лечения острых инфекционных заболеваний препаратом выбора является полусинтетический пенициллин – амоксициллин, в т. ч. и в сочетании с ингибитором β-лактамаз – клавулановой кислотой. Данные препараты обладают достаточным бактерицидным эффектом в отношении широкого спектра как грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, а также ряда других инфекционных агентов и хорошо переносятся. Однако, наряду с положительными свойствами, комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты имеет высокую активность против энтерококков и анаэробов, входящих в состав нормофлоры кишечника человека [7, 8]. Кроме амоксициллина и других препаратов пенициллинового ряда, в практике оториноларинголога широко используются цефалоспорины II–III поколений, макролиды и респираторные фторхинолоны. К сожалению, при удовлетворительной клинической эффективности частота нежелательных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при использовании препаратов всех вышеперечисленных групп слишком велика, чтобы ей можно было пренебрегать. Если дополнительно учитывать случаи бесконтрольного применения антибиотиков пациентами и самостоятельное изменение ими дозировок и сроков лечения, частота побочных эффектов возрастает в разы. По статистическим данным, каждый 5-й случай обращения пациентов за амбулаторной медицинской помощью связан с нежелательными лекарственными реакциями после приема антибиотиков, обусловленными как прямым токсическим действием препарата, так и угнетением нормальной микрофлоры человека [7, 9].

Термин «микробиота» появился в научной литературе в последние несколько лет. Микробиота определяется как совокупность генома всех бактерий, населяющих человеческий организм. Благодаря широкому внедрению современных лабораторных методов во многих клинических центрах стал доступен анализ внутриклеточных структур, таких как дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), началась «новая эра» в изучении и понимании значения микрофлоры для нормальной жизнедеятельности макроорганизма. Некоторые ученые даже называют микробиоту «отдельным органом макроорганизма», отводя ей значительную роль в регуляции физиологических процессов человека. Микробиота одного индивидуума насчитывает примерно 10^{14} клеток и представлена отдельными био-

топами, преимущественно в дыхательных путях, коже и кишечнике. Для каждого биотопа характерен свой состав бактерий. Именно ЖКТ представляет собой самый обширный ареал обитания микрофлоры в организме, здесь сосредоточено 60% всех бактерий (10^{13} – 10^{15} КОЕ/мл). При этом до 70% микробиоты находится в толстой кишке.

Нормальная кишечная микрофлора выполняет множество жизненно важных функций и абсолютно необходима для жизнедеятельности организма, что подтверждено в ряде клинических исследований. Каждый микроорганизм, относящийся к тому или иному семейству, выполняет определенную роль в микробиоте.

Семейство *Lachnospiraceae* является активным производителем масляной кислоты (бутирата) [10]. Бутират играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза и целостности кишечника человека, является источником энергии для колоноцитов, способствует защите от развития воспалительных заболеваний, аденомы и рака кишечника [11]. У страдающих рассеянным склерозом количество единиц *Lachnospiraceae*, обеспечивающих противовоспалительный эффект, оказалось рекордно низким [12]. Представители *Lachnospiraceae* способны препятствовать колонизационной резистентности *C. difficile* за счет поддержания пула вторичных желчных кислот. Представители данного рода рассматриваются как прямой антагонист *C. Difficile*. Снижение представленности *Lachnospiraceae* ассоциировано с риском развития рассеянного склероза, повышения колонизационной резистентности *C. difficile*, воспалительных заболеваний и рака кишечника [11, 13].

Представители семейства *Clostridiaceae Faecalibacterium prausnitzii* также активные производители бутирата как из пищевых волокон, так и из N-ацетилглюкозамина, входящего в состав слизистой оболочки стенки кишечника. *Faecalibacterium prausnitzii* также считается противовоспалительным компонентом микрофлоры, уменьшение ее представленности ассоциировано с риском развития метаболических нарушений и воспалительных заболеваний кишечника [14]. У пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, ожирением доля *Faecalibacterium prausnitzii* достоверно снижается [15–18].

Микроорганизмы семейства *Lactobacillaceae* обладают способностью образовывать молочную кислоту в качестве основного продукта брожения. Молочная кислота положительно влияет на перистальтику кишечника человека, уменьшает метеоризм, также способна оказывать стимулирующее действие на секреторную деятельность слюнных желез; в ее присутствии улучшается усвоение кальция, фосфора и железа. В целом присутствие представителей данного семейства ассоциировано со здоровым состоянием ЖКТ [19]. Снижение представленности семейства *Lactobacillaceae* ассоциировано с риском нарушения гомеостаза слизистой оболочки кишечника, повышением ее колонизации условно-патогенными микроорганизмами, нарушением ряда ферментативных процессов – синтеза и всасывания аминокислот и витаминов, нарушением нормального пищеварения – сбраживания лактозы до молочной кислоты, оказывающей анти-септическое действие и трансформирующей кальций, поступающий с пищей, в усвояемый лактат.

Вышеперечисленные и ряд других семейств микробиоты кишечника человека (*Christensenellaceae*, *Coriobacteriaceae*, *Ruminococcaceae*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Leuconostocaceae*, *Methanobacteriaceae*) являются биомаркерами для диагностики предрасположенности к широкому спектру метаболических нарушений.

Говоря о последствиях дисбаланса микрофлоры, важно отметить, что разнообразие видов микробиоты важнее численности. Исчезающие виды и роды практически не восстанавливаются, происходит замещение их другими родами и видами бактерий, в т. ч. и условно-патогенными. Исчезновение метаболически важных представителей микромира человека может повлечь развитие отдаленных разнообразных негативных последствий.

Хорошо известно, что состав нормальной кишечной микрофлоры достаточно подвержен изменениям под воздействием эндогенных или экзогенных факторов, что в свою очередь, приводит к нарушению течения целого ряда физиологических процессов в организме [20, 21]. Важной проблемой при выборе системного этиотропного лечения инфекций респираторного тракта и уха является отсутствие в арсенале врачей препаратов, способных подавлять патогенные агенты, не оказывая при этом негативного влияния на эндогенную микрофлору человеческого организма. Согласно заявлению Администрации по контролю качества продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), практически любой из ныне существующих антибактериальных препаратов обеспечивает пагубное воздействие на состав нормальной кишечной микрофлоры. Антимикробные средства, успешно применяемые для лечения воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей и уха, одновременно угнетают жизнедеятельность таких бактерий толстой кишки, как *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum*, необходимых для регуляции процесса расщепления и всасывания пищи, синтеза отдельных групп витаминов и других биологически активных веществ, нейтрализации образующихся в кишечной трубке токсичных белковых соединений.

Наиболее серьезным, а в некоторых случаях и летальным, осложнением системной антибактериальной терапии является псевдомембранозный колит, связанный с активацией *Clostridium difficile* в толстой кишке. Метаанализ нескольких крупных исследований, проведенный в 2006 году Makins R. и соавт., выявил высокую степень вероятности развития псевдомембранозного колита при применении антибиотиков из групп пенициллинов, фторхинолонов, линкозамидов [22]. Помимо псевдомембранозного колита, возможны и другие неспецифические нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта. При приеме только аминопенициллина у 29% детей развиваются такие негативные реакции как рвота, сыпь, диспепсия [6]. В англоязычной литературе для обозначения комплекса изменений в кишечнике в совокупности с клиническими проявлениями, связанными с нарушениями нормальной функции кишечника на фоне приема антибиотиков, используется термин «antibiotic-associated diarrhea» (AAD) – антибиотик-ассоциированная диарея (AAD) [8, 20]. По результатам выше-

перечисленных исследований частота AAD в разных группах пациентов колеблется от 5 до 39% [8, 20–22], а среди детей, получавших перорально антибактериальные средства широкого спектра действия, частота встречаемости этого состояния составляет от 5 до 62% [23].

Одним из самых частых нежелательных эффектов антибактериальной терапии является так называемый антибиотик-ассоциированный дисбиоз – качественное и (или) количественное изменение состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с формированием желудочно-кишечных расстройств. Частота встречаемости антибиотик-ассоциированной диареи колеблется от 2–3 до 25–30% и зависит также от вида принимаемого антибиотика [24, 25].

Среди разнообразных по структуре преобладающей микрофлоры вариантов дисбиоза кишечника в большинстве случаев развивается кандидозный (дисбиоз кишечника с избыточным ростом грибов рода *Candida*, инвазивный кандидоз кишечника). По данным некоторых авторов, доля кандидозного дисбиоза может достигать 31% [26]. Это связано с тем, что современные антибиотики отличаются высокой бактерицидной активностью и широким спектром антибактериального действия, однако не действуют на дрожжеподобные грибы и, более того, угнетают естественных антагонистов грибов – нормальную кишечную микрофлору [24–26].

Очевидно, что в реальной клинической практике врачи курируют пациентов не только с инфекционной, но и сопутствующей патологией, из которой огромный процент составляют нарушения функций пищеварительной системы. У пациентов с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) изначально почти в 100% случаев наблюдается дисбаланс состава нормальной микрофлоры кишечника в разной степени выраженности. У таких больных антибиотики угнетают микрофлору кишечника, усугубляя тем самым состояние дисбиоза как толстой, так и тонкой кишки. Действие бактериальных токсинов, в свою очередь, увеличивает нагрузку на печень и ухудшает течение многих гастроэнтерологических заболеваний.

Нежелательные явления антибиотикотерапии у пациентов с проблемами со стороны ЖКТ включают не только AAD, но и снижение эффективности этиотропного лечения инфекционного заболевания в результате несоблюдения больными схемы приема лекарственного средства (низкий комплаенс в связи с плохой переносимостью терапии), повышение риска ухудшения течения заболеваний ЖКТ, развития синдрома раздраженного кишечника, особенно у женщин, воспалительных заболеваний и рака ЖКТ, метаболических нарушений.

Одним из наиболее распространенных направлений в коррекции антибиотик-ассоциированных кишечных дисбиозов является использование так называемых фармабиотиков. Среди фармабиотиков различают пробиотики – препараты, содержащие представителей кишечной микрофлоры в живом виде, пребиотики – бактериальные компоненты, такие как дезоксирибонуклеиновые кислоты, биологически

активные метаболиты бактериального происхождения, пищевые компоненты, и синбиотики – комбинации пребиотиков и пробиотиков. Пребиотики представляют собой пищевые субстанции, преимущественно содержащие поли- и олигосахариды некрахмального происхождения, – лактулозу, инулин, олигофруктозу, олигосахариды грудного молока. Данные вещества практически не перевариваются в желудочно-кишечном тракте человека, но являются пищевым субстратом для бактерий – представителей нормальной микрофлоры толстой кишки. Классическим пребиотиком, широко используемым в клинической практике, является лактулоза, которая представляет собой дисахарид, синтезированный из лактозы (молочного сахара) [27].

Для восстановления кишечной микробиоты наиболее часто врачи назначают заместительную терапию – пробиотики, поскольку они способствуют достаточно быстрому восстановлению количественного состава лакто- и бифидобактерий. Однако для восстановления нормального состава микробиоты недостаточно принимать 1–2 штамма лактоили бифидобактерий, так как они не могут обеспечить поддержание многообразия видов микрофлоры кишечника, перечисленных выше. Гораздо более существенным представляется достижение возможности изначально избежать угнетения как можно большего количества представителей кишечной микробиоты. Важно, что пробиотики назначаются уже после курса антибактериальной терапии, чтобы обеспечить восстановление лактобактерий и бифидобактерий. В отличие от них пребиотики следует назначать во время основного курса лечения вместе с антибиотиками для сохранения многообразия нормальной микрофлоры.

Пробиотики достаточно широко и активно применяются в клинической практике, в литературе имеются достаточные многочисленные свидетельства их нежелательного воздействия, например, повышение риска системных инфекций, чрезмерная стимуляция иммунной системы у чувствительных лиц, перенос генов резистентности бактерий, то есть содействие росту антибиотикорезистентности [28].

В этом аспекте определенный интерес представляют Экоантибиотики – новая группа фармпрепаратов. Это инновационные лекарственные формы, представляющие собой традиционные антибактериальные препараты, в состав которых входит пребиотик лактулоза в качестве действующего вещества. Механизм действия Экоантибиотиков заключается в следующем – после приема внутрь антибиотик оказывает бактерицидное действие на патогенную микрофлору, повреждая при этом и нормальную микрофлору кишечника, одновременно с этим, пребиотик лактулоза в составе препарата компенсирует негативное влияние антибиотика, стимулируя восстановление микробиоты кишечника.

Лактулоза – синтетический дисахарид, стереоизомер молочного сахара лактозы, состоящий из остатков молекул галактозы и фруктозы. Лактулоза попадает в толстую кишку в неизмененном виде и выполняет роль субстрата для сахаролитических бактерий, так как в отличие от лактозы она не всасывается в кишечнике, и в организме человека нет ферментов, способных гидролизировать ее. Повышается осмотическое давление, что приводит к задержке

ЭКОАНТИБИОТИКИ

**СОХРАНЕНИЕ
КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ
ПРИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ**



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ С РАСПРОСТРАНЕНИЕМ
НА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ МЕРОПРИЯТИЯХ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.



МИКРОЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА – НАША ПРОФЕССИЯ

АО «АВВА РУС» – фармацевтическая компания
121614, Россия, Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, стр. 9. Тел.: +7 (495) 956 75 54
ecoantibiotic.ru avva.com.ru

жидкости в просвете кишки и усилению ее перистальтики. На сегодняшний день лактулоза является наиболее изученным пребиотиком: создавая кислую среду в просвете толстой кишки она угнетает процессы гниения, снижает образование токсичных продуктов, создавая более благоприятную среду для размножения «полезных» сапрофитных бактерий в кишечнике. Лактулоза уменьшает побочное действие антибиотиков на кишечную нормофлору, при этом не взаимодействует с молекулой антибиотика в составе лекарственной формы, не изменяет фармакокинетику и клиническую эффективность антибиотика, не влияет на моторику кишечника, т. к. используется в составе экоантибиотиков в пребиотических дозах и в качестве вспомогательного вещества [29]. Кроме того, лактулоза обладает умеренным противогрибковым эффектом за счет бифидогенного действия – в присутствии лактулозы бифидобактерии более склонны ингибировать рост грибов [30]. Клинически доказано, что применение лактулозы безопасно и оправдано даже у недоношенных детей [31].

Экоантибиотики имеют ряд преимуществ по сравнению с обычными антимикробными препаратами – обладают лучшей терапевтической переносимостью, поддерживают баланс кишечной микрофлоры, препятствуют развитию *Clostridium difficile* – ассоциированной диареи, не вызывают кандидозов, оптимизируют иммунный статус. По противомикробной активности экоантибиотики эквивалентны оригинальным представителям класса антибиотиков (что подтверждено заключениями о биоэквивалентности), а по профилю безопасности значительно превосходят их. Негативное влияние антибактериального компонента экоантибиотика на кишечную микрофлору нивелируется протективным действием на нее лактулозы [28–30].

Экоантибиотики представлены во всех наиболее востребованных группах антибактериальных препаратов – Экобол (амоксциллин), Эколав (амоксциллин с клавулановой кислотой), Экомед (азитромицин), Экозитрин (кларитромицин), Эколевид (левофлоксацин) и Экоцифол (ципрофлоксацин).

Воздействие антибиотиков на состояние микробиоты кишечника человека стало возможным оценить благодаря секвенированию ДНК-бактерий. Секвенирование (sequencing) – это общее название методов, которые позволяют установить последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК и, таким образом, произвести точную идентификацию бактерий. Изучение состояния микробиоты кишечника при помощи секвенирования ДНК-бактерий до и после этиотропного лечения больных с инфекционными процессами показало, что на фоне системной антибиотикотерапии могут практически полностью исчезнуть до 30–40% семейств полезных бактерий, в т. ч. и метаболически значимых, от которых зависит пищеварение и всасывание веществ в кишечнике человека. С помощью метода секвенирования ДНК было наглядно продемонстрировано, что пребиотик лактулоза в составе экоантибиотиков способствует сохранению большинства родов полезных бактерий. Добавление даже небольших доз лактулозы приводит к значительному уменьшению негативного воздействия антибиотика на микробиоту.

Результаты многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования микробиоты кишечника человека методом секвенирования до и после лечения Эколавом демонстрируют его существенное преимущество перед обычным препаратом амоксициллина/клавуланата. Исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства (ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России, г. Москва) в 2014 г. Проводилось изучение состава и количественных характеристик более 100 родов и от 80 до 170 видов представителей микробиоты. Оба препарата в виде порошка для суспензии (250 мг + 62,5 мг/5 мл) использовались в лечении детей с острым гнойным средним отитом. Методом секвенирования был проведен анализ микробного состава кишечника на основе оценки вариабельности генов 16S рибосомальной РНК в обеих группах до и после терапии антибиотиками. В результате исследования было обнаружено, что после лечения амоксициллином/клавуланатом исчезло 39 родов бактерий, а после использования Эколава – всего 3. Результаты исследования микробиоты кишечника методом секвенирования, проведенного компанией ABBA РУС совместно с Центром биотехнологий Университета Иллинойса (США) в 2015 г., также показали, что применение амоксициллина приводило к снижению разнообразия микробиоты кишечника на 38% сразу после терапии и еще на 18% через 10 дней после окончания терапии [32].

Доказательная база по экоантибиотикам накапливается. В Санкт-Петербургском НИИ болезней уха, горла, носа и речи было проведено сравнительное исследование эффективности, безопасности и переносимости препаратов Экозитрин (экоантибиотик кларитромицин) и Клацид в лечении больных с острым бактериальным риносинуситом в течение 10–14 дней. Результаты исследования показали, что клиническая эффективность используемых препаратов была сопоставима, однако изучение микробного состава кишечной микрофлоры пациентов показало, что в основной группе, получавшей Экозитрин, нарастало количество бифидо- и лактобактерий ($p < 0,01$), произошла практически полная санация инфекции *Candida albicans* ($p < 0,001$), содержание *E. Coli* осталось неизменным, а в группе сравнения наблюдалось достоверное ($p < 0,01$) снижение количества *E. Coli* (в среднем на 19%), бифидобактерий (в среднем на 19%) и лактобацилл (в среднем на 21%). При этом значительно возросло содержание *Candida albicans* (в среднем в 2,8 раза). Диспепсические явления на фоне приема Клацида были выраженными и потребовали в некоторых случаях медикаментозной коррекции, чего не отмечалось в основной группе пациентов. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали не только сопоставимую клиническую эффективность изучаемых препаратов, но и высокий профиль безопасности и переносимости экоантибиотика [33].

Оценка эффективности и переносимости, а также влияния на кишечную микрофлору препарата Эколав в сравнении с амоксициллином/клавуланатом в терапии детей с острым средним отитом проводилась на базе кафедры

оториноларингологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность препаратов Экоклav и амоксициллина/клавуланата в отношении всех возбудителей отита, выявленных в процессе обследования детей. Однако после использования амоксициллина/клавуланата возросло число пациентов с нарушением содержания бифидобактерий до 67%, лактобактерий – до 37%, с выявленным ростом дрожжеподобных грибов – до 43%, с наличием клесбиелл – до 13%. В группе детей, принимавших Экоклav, напротив, произошло увеличение доли пациентов с нормальным биоценозом кишечника – нормальное содержание бифидобактерий выявлено у 73% детей, лактобактерий – у 97% [34].

Сотрудниками нашей кафедры в 2013 г. проводилось исследование эффективности применения препаратов Экомед и азитромицин у пациентов с острым гнойным риносинуситом. Антибиотики использовались в течение 5 дней по 500 мг 1 р/сут. Во время исследования пациенты не получали никакие другие антимикробные средства, помимо исследуемых препаратов, а также сорбенты и фармабиотики. Оценка динамики симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта проводилась в соответствии с индивидуальными дневниками и результатами анализа кала на дисбактериоз через 14 дней по окончании курса лечения. Результаты показали, что на фоне приема антибактериальной терапии клиническое выздоровление было

зафиксировано у всех больных. Однако со стороны ЖКТ отмечались различия – у 23% пациентов, принимавших Экомед, через 2 недели после лечения был отмечен достоверный рост количества бифидобактерий, у 30% – нормализация уровня лактобактерий, у 10% – снижение роста грибов *Candida albicans*, а у больных, которые использовали азитромицин, было выявлено угнетение нормофлоры и у 50% был отмечен рост *Candida albicans* [35].

Таким образом, использование новых антибактериальных лекарственных препаратов, дополнительно содержащих в своем составе пребиотики, способные оптимизировать собственную кишечную микрофлору и физиологические функции кишечника, является весьма перспективным в клинической практике. Данные экспериментальных и сравнительных клинических исследований подтверждают, что пребиотик способен нивелировать негативное воздействие антибактериального компонента на нормальную микрофлору кишечника, не снижая при этом его противомикробного действия. Особенно перспективным представляется использование таких препаратов для лечения пациентов с рецидивирующими и хроническими воспалительными заболеваниями ЛОР-органов и с сопутствующей патологией ЖКТ. Снижение частоты нежелательных явлений на фоне приема антибиотика повышает приверженность пациента к лечению и существенно влияет на качество жизни.



ЛИТЕРАТУРА

1. Fokkens WJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology*, 2012, 50(Suppl. 23): 1-298.
2. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, MSc Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 152(2S).
3. Barbara J. Turner MD, MSED, Sankey Williams, MD Acute sinusitis. *Annals of internal medicine*, 2010.
4. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология: Руководство для врачей. М., 2014. 616с.
5. Свистушкин В.М., Гринев И.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом: достигли ли консенсус? *Лечащий врач*, 2012, 11: 90-96.
6. Нестерова И.В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных респираторных инфекций у «часто и длительно болеющих» иммунокомпрометированных детей. *Лечащий врач*, 2009, 6: 26-29.
7. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск, МАКМАХ, 2007. 464 с.
8. McFarland LV. Risk factor for antibiotic-associated diarrhea. *Ann. Med. Intern. (Paris)*, 1998, 149(9): 5: 261-266.
9. Стецюк О.У., Козлов Р.С. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2011, 1: 67-84.
10. Meehan CJ, Beiko RG. A phylogenomic view of ecological specialization in the Lachnospiraceae, a family of digestive tract-associated bacteria. *Genome BiolEvol*, 2014 Mar, 6(3): 703-13.
11. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat RevMicrobiol*, 2014 Oct, 12(10): 661-72.
12. Gut microbiome is linked to immune cell phenotype in multiple sclerosis. 2014 Joint ASTRIMS-ECTRIMS Meeting, Poster 616.
13. Reeves AE, Koenigsnecht MJ, Bergin IL, Young VB. Suppression of Clostridium difficile in the Gastrointestinal Tracts of Germfree Mice Inoculated with a Murine Isolate From the Family Lachnospiraceae. *InfectionandImmunity*, 2012, 80(11): 3786-3794.
14. Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G et al. Faecalibacteriumprausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *ProcNatlAcadSci U S A*, 2008 Oct 28, 105(43): 16731-6.
15. Furet JP, Kong LC, Tap J et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*, 2010, 59: 3049-57.
16. Zhang X, Shen D, Fang Z et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One*, 2013, 8: e71108.
17. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*, 2014 Sep, 63(9): 1513-21.
18. Wong VW, Tse CH, Lam TT, Wong GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Law PT, Kwan HS, Yu J, Sung JJ, Chan HL. Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis—a longitudinal study. *PLoS One*, 2013 Apr 25, 8(4): e62885.
19. Salminen S, Deighton M. Lactic acid bacteria in the gut in normal and disordered states. *Dig Dis*, 1992, 10(4): 227-38.
20. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101(4): 812-822.
21. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2001, 47(1): 43-50.
22. Makins R, Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2003, 2(4): 421-429.
23. Мухина Ю.Г. Диагностика и коррекция дисбактериоза у детей. *ПМЖ*, 1999, 7(11): 487-494.
24. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. *Consilium Medicum*, 2004, 6: 12-17.
25. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника. *ПМЖ*, 2004, 12(3): 148-151.
26. Шевяков М.А., Колб З.К., Савельева О.Г., Борзова Ю.В. Интестинальный дисбиоз у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Успехи медицинской микологии. Под общ. ред. Ю.В. Сергеева. Материалы II Всероссийского конгресса по медицинской микологии*, 2014
27. Зрячкин Н.И. Новый подход к классификации пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков. *Фарматека*, 2007, 2(137): 58-61.
28. Salminen S, von Wright A, Morelli L et al. Demonstration of safety of probiotics – a review. *Int J FoodMicrobiol*, 1998, 44: 93.
29. Федоров И.Г. и др. Клинические аспекты применения лактулозы в практике гастроэнтеролога. *Трудный пациент*, 2012, 4.
30. Буторова Л.И., Калинин А.В. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры. *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии*, 2002, 6: 21-26.
31. <http://ecoantibiotic.ru/eco.php>.
32. Benno Y, Sawada K, Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants. *Microbiol. Immunol.*, 1984, 28(9): 975-986.
33. Янов Ю.К., Коноплев О.И., Науменко Н.Н., Антушева И.А. Антибиотики с повышенным профилем безопасности для кишечной микрофлоры: новые перспективы антибиотикотерапии острых бактериальных риносинуситов. *Рос. оторинолар.*, 2010, 3(46): 181-194.
34. Гаращенко Т.И., Левитский М.В., Бойкова Н.Э. и др. Возможности безопасной антибиотикотерапии при острых средних отитах у детей. *Детская оториноларингология*, 2013, 2: 54-56.
35. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Дедова М.Г. Использование инновационных форм антибиотиков в лечении воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Лечащий врач*, 2014, 4.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ

Слух – одно из важнейших чувств человеческого организма. Стойкое снижение слуха, на фоне которого затрудняется восприятие окружающих звуков и речевое общение, определяется термином «тугоухость». Наиболее сложной и значимой представляется проблема острой и внезапной сенсоневральной тугоухости. Причинами развития острых нарушений звуковосприятия могут быть инфекционные, иммунопатологические, физические, химические и ишемически-гипоксические факторы. Лечение острой и внезапной сенсоневральной тугоухости рассматривают как оказание неотложной помощи. Золотым международным стандартом на современном этапе является использование глюкокортикостероидов. Для минимизации повреждающего действия причинных факторов развития патологического процесса, улучшения обменных процессов, восстановления функциональной активности и регенерации тканей, в том числе и нейроэпителия, больным с ОСНТ показано использование нейротропной терапии – витаминов группы В. Наиболее эффективными являются препараты, содержащие комплекс витаминов В1, В6 и В12. Одним из таких комбинированных поливитаминных лекарственных средств является Нейромультивит.

Ключевые слова: слуховая функция, острая сенсоневральная тугоухость, глюкокортикостероидная терапия, нейротропная терапия, витамины группы В, Нейромультивит.

G.N. NIKIFOROVA, MD, Prof., A.N. SLAVSKIY, PhD in Medicine, V.F. GERGIEV, Sechenov First Moscow State Medical University
EFFECTIVENESS OF COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH ACUTE SENSORINEURAL OBtusITY
THE EFFICIENCY OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE SENSORINEURAL HEARING LOSS

Hearing – one of the most important feelings of a human body. Permanent decrease in hearing against the background of which perception of environmental sounds and speech communication is at a loss, a bradyacusia is defined by the term. And the problem of a sharp and sudden sensorineural bradyacusia is represented to the most composite significant. Can be the reasons of development of sharp violations of sound perception infectious, immunopathological, physical, chemical and ischemic-hypoxemic factors. Treatment of a sharp and sudden sensorineural bradyacusia is considered as rendering an emergency aid. The gold international standard at the present stage is use of glucocorticosteroids. For minimization of the damaging action of causal factors of development of pathological process, improvement of exchange processes, restitution of the functional activity and an angenesis including a neuroepithelium, use of neurotropic therapy-group B vitamins is shown to patients with sharp sensorineural bradyacusia. The most efficient are the medicines containing a complex of B1, B6 and B12 vitamins, one of such combined polyvitaminic pharmaceuticals is Neyromultivit.

Keywords: acoustical function, sharp sensorineural bradyacusia, glucocorticosteroid therapy, neurotropic therapy, vitamins of group B, Neyromultivit.

Адекватное восприятие звуков – важнейшая составляющая нормальной жизнедеятельности человека. Слух информирует нас об изменении в окружающей обстановке, выполняет тревожную и предупреждающую функцию, способствует нормальной ориентации в пространстве, обеспечивает коммуникативные процессы – речевое общение людей практически полностью обусловлено восприятием звуков. Орган слуха, так же как и другие органы чувств, отвечает за стимуляцию корковых процессов головного мозга – мышления, памяти, эмоционального состояния и творческих способностей человека.

Стойкое снижение слуха, на фоне которого затрудняется восприятие окружающих звуков и речевое общение, определяется термином *тугоухость*. Ослабление слуховой функции может быть выражено в различной степени: от незначительно снижения слуха до полного выпадения звуковосприятия. Потеря слуха может быть обусловлена снижением чувствительности тонального восприятия звуков по отношению к возрастной норме через воздух (ней-

росенсорная, сенсоневральная, перцептивная тугоухость, кохлеарный неврит), через кость (кондуктивная тугоухость), через воздух и кость одновременно (смешанная тугоухость), а также снижением разборчивости речи при возрастной норме слуха. Тугоухость – глобальная социальная и медицинская проблема. Значительная распространенность данной патологии и ее обширное влияние на все стороны жизни человека обуславливают пристальное внимание врачей ряда специальностей к диагностике, выбору адекватного лечения и профилактике различных видов тугоухости. На современном этапе примерно 10% всего населения планеты, то есть около 500 млн человек, имеют те или иные проблемы со слухом, 14% людей в возрасте от 35 до 65 лет и 30% старше 65 лет страдают нарушением слуховой функции. Более 5% населения мира – 360 млн человек (из них 9% детей) страдают от инвалидизирующей потери слуха – более 40дБ в лучше слышащем ухе у взрослых, 30 дБ в детском возрасте. По статистике Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется до 4 000 новых пациентов с данной патологией. В Российской Федерации

клинически значимая тугоухость наблюдается почти у 9% жителей, десятая часть этого контингента – дети в возрасте до 18 лет. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2020 г. ожидается увеличение численности населения с социально значимыми дефектами слуха более чем на 30% [1–6].

Наиболее сложной и значимой представляется проблема острой (ОСНТ) и внезапной (ВСНТ) сенсоневральной тугоухости, частота таких случаев, по разным источникам, составляет немногим менее 1% от всех нарушений слуха. Сенсоневральная тугоухость – нарушение слуха, обусловленное поражением улитки, слухового нерва, ствола мозга или корковых центров слуха. Причинами развития острых нарушений звуковосприятия могут быть инфекционные, иммунопатологические, физические, химические и ишемически-гипоксические факторы [7, 8]. Однако достоверно причину заболевания можно определить только у 10–15% пациентов, во всех других случаях снижение слуха считается идиопатическим [9]. При так называемой внезапной тугоухости наиболее часто в качестве причинного фактора выявляются сосудистые нарушения. Острая сенсоневральная тугоухость развивается в течение нескольких суток и характеризуется повышением тональных порогов по тканевому звукопроводению разной степени выраженности, то есть снижением слуха на одно или оба уха, нарушением разборчивости речи, искажением восприятия звуков, шумом в ушах. У некоторых больных наблюдаются системное головокружение и другие вестибулярные расстройства, могут иметь место нарушения ототопики, ухудшение переносимости шума, громких резких звуков и другие симптомы [10]. Для внезапной сенсоневральной тугоухости характерно молниеносное или в течение нескольких часов развитие патологического процесса и высокая степень потери слуха, вплоть до полной глухоты. Спонтанное выздоровление, по данным различных исследований, происходит только у 32–65% случаев [11, 12]. По мнению российских специалистов, при своевременном и надлежащем лечении в большинстве случаев таким больным удается улучшить или восстановить слух до прежнего уровня. Следует отметить, что полная эффективность ни одного существующего метода лечения больных острой и внезапной сенсоневральной тугоухостью на настоящий момент не доказана [13, 14].

Терапию ОСНТ на современном этапе рассматривают как оказание неотложной помощи, которую желательно проводить в специализированном стационаре. Необходимым является устранение этиологического фактора, комплексная этиопатогенетическая терапия, направленная на нормализацию микроциркуляции во внутреннем ухе. Золотым международным стандартом на современном этапе у больных ОСНТ является использование глюкокортикостероидов, в большинстве случаев в качестве первой линии терапии используется их системное применение. Впервые положительный эффект системной стероидной терапии по сравнению с плацебо у пациентов с острой сенсоневральной тугоухостью был продемонстрирован в 1980 г. [15]. Результаты ряда лабораторных исследований убедительно продемонстрировали механизм модификации и обрыва глюкокортикостерои-

дами воспалительного каскада гибели клеток [16]. Во внутреннем ухе также были обнаружены рецепторы к глюкокортикоидам и минералокортикоидам, что позволило предположить возможность влияния стероидов на электролитный баланс внутреннего уха и эндокохлеарный потенциал и увеличения интенсивности кохлеарного кровотока [17]. Данная группа препаратов эффективна при потере слуха любой этиологии – вирусной, бактериальной, сосудистой, аутоиммунной, токсической, травматической и других причинах потери слуха. На сегодняшний день существуют схемы лечения стероидами больных ОСНТ, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами рандомизированных контролируемых клинических исследований. Так, в одном из исследований показано значительное улучшение слуха у 61% пациентов с ОСНТ, получавших стероиды, по сравнению с 32% в контрольной группе больных, получавших плацебо [18]. В литературе опубликован метаанализ результатов использования стероидной гормональной терапии, который продемонстрировал небольшое статистически значимое улучшение слуха у пациентов, получавших стероиды [19]. Однако в некоторых плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирована неэффективность пероральных стероидов, а систематический обзор в 2007 г. также не выявил ни одного рандомизированного клинического исследования, демонстрирующего эффективность стероидов по сравнению с плацебо [20].

Следует отметить, что системное применение стероидов у больных ОСНТ не следует проводить больше 2 недель в связи с высоким риском развития побочных эффектов при более длительных курсах и неблагоприятном прогнозе при отсутствии улучшения в указанные сроки [21–26].

В литературе приводится несколько схем использования глюкокортикостероидов у больных ОСНТ. В одном из источников рекомендовано использование эффективной и безопасной дозы синтетического глюкокортикоидного лекарственного препарата дегидрированного аналога гидрокортизона – преднизолона 1 мг/кг/сут, не более 60 мг в сутки и длительностью лечения от 10 до 14 дней [27]. Есть данные об эффективном применении преднизолона по следующей схеме – 4 дня максимальная доза (60 мг/сут), далее снижение дозы на 10 мг каждый день [28]. Необходимо отметить, что ряд исследователей описывают побочные эффекты системной стероидной терапии, такие как синдром Кушинга, панкреатит, носовые кровотечения, артериальная гипертензия, катаракта, миопатия, оппортунистические инфекции, остеопороз, остеонекроз, проявляющийся как переломы и асептический некроз бедренной и плечевой кости [29, 30]. Чаше побочные эффекты наблюдаются у пациентов с системными заболеваниями. Именно поэтому не всегда оправданно системное использование стероидов у пациентов с инсулинозависимым, плохо контролируемым сахарным диабетом, артериальной гипертензией, язвенной болезнью ЖКТ, туберкулезом [31, 32]. Значительное число исследований демонстрирует меньший риск развития побочных реакций при ступенчатом снижении дозы препарата в конце курса лечения [33, 34].

В литературе описан хороший терапевтический эффект при интратимпанальном применении стероидов. В отличие от системной терапии данный способ обеспечивает доставку препарата именно в очаг поражения, что значительно снижает риск развития побочных эффектов. Введение гормонов непосредственно в барабанную полость используется как первоначальный этап лечения и как единственно возможный у пациентов с высоким риском развития осложнений системной стероидной терапии. Для интратимпанального введения используются, как правило, дексаметазон, метилпреднизолон или солумедрол. К сожалению, в настоящее время большинство исследований эффективности топической стероидной терапии больных ОСНТ демонстрирует слишком противоречивые результаты. Частота и длительность курса введения препаратов чрезвычайно варьируют в различных рекомендациях, наиболее часто авторы используют для интратимпанального введения разово 10–24 мг/мл дексаметазона и 30 мг/мл и выше метилпреднизолон. Ряд исследователей рассматривает методы и способы, способствующие поддержанию концентрации стероидов в барабанной полости длительное время. На современном этапе нет единого мнения и о целесообразности использования сочетания местной и топической стероидной терапии у пациентов с ОСНТ, практически отсутствуют сравнительные результаты интратимпанального использования различных видов гормонов [23, 35–43]. Таким образом, противоречивость результатов и описанная недостаточная эффективность использования глюкокортикостероидов в лечении больных ОСНТ определяет на сегодняшний день актуальность и приоритет разработки рациональных терапевтических алгоритмов для таких пациентов.

Кроме стероидов, лечение больных острой и внезапной сенсоневральной тугоухостью, в зависимости от этиопатогенетических особенностей заболевания, предполагает использование ноотропных, вазоактивных, антиагрегантных, ионо- и нейротропных, антиоксидантных, антимикробных средств, гипербарической оксигенации, когнитивных методик, плазмофереза, рефлексотерапии и некоторых других способов и методов лечения. В каждом конкретном клиническом случае следует оценивать риски развития побочных эффектов и целесообразность назначения того или иного вида терапии.

В лечении больных ОСНТ для минимизации повреждающего действия причинных факторов развития патологического процесса, улучшения обменных процессов, восстановления функциональной активности и регенерации тканей, в том числе и нейроэпителиа, показано использование витаминов группы В. Тиамин (витамин В1) обладает антиоксидантной активностью, играет важную роль в углеводном обмене, энергетических процессах в клетках нервной системы, способствует восстановлению ее поврежденных структур, модулирует нейромышечную передачу. Пиридоксин (витамин В6) также является антиоксидантом, участвует в белковом обмене, синтезе многих биологически активных веществ и оболочек нервных волокон, регулирует внутриклеточное содержание ионов

магния, обеспечивает адекватную передачу импульсов в синапсах, является коэнзимом для многих ферментов. Цианокобаламин (витамин В12) нормализует процессы деления клеток, миелинизации нервных волокон, липидного и белкового обмена, оказывает гомопоэтическое, эритропоэтическое, противоанемическое, метаболическое действие [44–49]. С лечебной целью витаминные препараты назначаются в больших дозах, чем при гипо- и авитаминозах [50]. Раздельное применение витаминов группы В в клинической практике обуславливает полипрагмазию, уменьшает комплаэнс, кроме того, сочетание этих 3 витаминов оказывает лучшее влияние на функции нервной системы, чем назначение отдельных компонентов, в связи с чем наиболее эффективным является использование комбинированных лекарственных форм. Препараты, содержащие комплекс витаминов В1, В6 и В12, достаточно часто используются в лечении пациентов с различными поражениями нервной системы, в том числе острой и внезапной сенсоневральной тугоухости.

Одним из таких средств является Нейромультивит – патентованный комбинированный поливитаминный лекарственный препарат, разработанный и выпускаемый австрийской фармацевтической компанией «Ланнахер Хайльмитель». Данный препарат представляет оптимально подобранную комбинацию витаминов группы В, в одной таблетке которого содержится 100 мг витамина В1, 200 мг витамина В6 и 200 мкг витамина В12. Нейромультивит назначают внутрь по 1 таблетке 1–3 р/сут. Продолжительность курса лечения определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации, но применять препарат в высоких дозах более 4 недель не рекомендовано [51].

В литературе имеются данные, в том числе и результаты метаанализов, о клинической эффективности, высоком профиле безопасности и хорошей переносимости поливитаминного комплекса Нейромультивит в качестве препарата комплексной терапии при различных заболеваниях, преимущественно с нейропатиями различного генеза и дорсалгиями [52–57].

Компоненты препарата являются водорастворимыми субстанциями, что исключает возможность их кумуляции в организме. Тиамин и пиридоксин абсорбируются в верхнем отделе кишечника, степень абсорбции зависит от дозы. Абсорбция цианокобаламина в большой степени определяется присутствием внутреннего фактора в желудке и верхнем отделе кишечника, в дальнейшем доставка цианокобаламина в ткани осуществляется транспортным белком транскобаламином II. Все три активных составляющих Нейромультивита метаболизируются в печени. Тиамин и пиридоксин выводятся почками, причем около 8–10% в неизменном виде, при передозировке значительно увеличивается выведение тиамина и пиридоксина через кишечник. Цианокобаламин выводится в основном с желчью, степень выведения почками переменна – от 6 до 30%. Нейромультивит хорошо переносится, в единичных случаях возможно развитие тошноты, тахикардии, кожных реакций в виде зуда и крапивницы [51].

Показаниями к использованию в составе комплексной терапии Нейромультивита является ряд неврологиче-

ческих заболеваний – полиневропатии различной этиологии, невриты и невралгии, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника, ишиас, люмбаго, плекситы, межреберная невралгия, невралгия тройничного нерва, парез лицевого нерва. Препарат противопоказан только при повышенной чувствительности к его компонентам, однако Нейромультивит не рекомендовано применять при беременности и в период грудного вскармливания в связи с отсутствием достоверных клинических данных, подтверждающих безопасность использования данного лекарственного средства в эти периоды.

Сбалансированный состав Нейромультивита, возможность индивидуального подбора дозы, хорошая переносимость и эффективное воздействие на патогенетические процессы позволяют рекомендовать данное лекарственное средство в комплексном лечении больных ОСНТ в амбулаторных условиях и в стационаре.

Учитывая полиэтиологичность острой сенсоневральной тугоухости и отсутствие гарантированно эффективного лечения больных с данной патологией, разработка новых рациональных и безопасных схем и методов терапии нарушений звуковосприятия является важной задачей клинической отиатрии.



ЛИТЕРАТУРА

- Бакулина Л.С., Машкова Т.А. Сенсоневральная тугоухость: этиология, терапия и реабилитация. Современные проблемы физиологии и патологии слуха: матер. 2-го Национального конгресса аудиологов и 6-го Международного симпозиума. Суздаль, 2007: 44-45.
- World Health Organization. Fact Sheet №300: Deafness and hearing impairment, 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/>.
- Беличева Э.Г. Острая и внезапная сенсоневральная тугоухость: этиология, клиника, диагностика, эффективность ранней этиопатогенетической терапии: Дис. ... д-ра мед. наук: СПб. 2008. 236 с.
- Загорянская М.Е., Румянцева М.Г. Значение эпидемиологических методов исследования в профилактике нарушения слуха у детей. *Рос. оторинолар.*, 2003, 6(3): 79-83.
- Иванец И.В. Острая и внезапная нейросенсорная тугоухость (клинико-экспериментальные исследования): Автореф. дис. ... д-ра мед. М., 2001. 42 с.
- Глухота и потеря слуха. Информационный бюллетень ВОЗ. №300. Март 2015 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/>.
- Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ et al. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*, 1996, 29(3): 393-404.
- Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*, 1996, 17: 529-36.
- Jaffe B. Clinical studies in sudden deafness. *Adv Otorhinolaryngol*, 1973, 20: 221-8.
- Шидловская Т.В. Шидловская Т.Ф. Комплексное лечение сенсоневральной тугоухости. *Российская оториноларингология (приложение)*, 2007: 700-705.
- Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1977, 86(4 pt 1): 463-480.
- Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss, II: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133(6): 582-586.
- Журавский Г. Сенсоневральная тугоухость: молекулярно-генетические, структурные и лечебно-профилактические аспекты (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2001. 35 с.
- Пальчун В.Т., Сагалович Б.М. Острая и внезапная нейросенсорная тугоухость. *Вестник оторинолар.*, 1994, 5: 5-12.
- Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss: A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol*, 1980, 106: 772-6.
- Stokroos RJ, Albers F, Schirm J. The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Am J Otol*, 1998, 19: 447-52.
- Shirwany NA, Seidman MD, Tang W. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *Am J Otol*, 1998, 19: 230-5.
- Wei BP, Mubiru S, O'Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 1: CD003998.
- Labus J, Breil J, Stutzer H, Michel O. Meta-analysis for the effect of medical therapy vs. placebo on recovery of idiopathic sudden hearing loss. *Laryngoscope*, 2010, 120(9): 1863-1871.
- Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss, I: a systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133(6): 573-581.
- Slattery WH, Fisher LM, Iqbal Z, Friedman RA, Liu N. Intratympanic steroid injection for treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 133(2): 251-259.
- Megighian D, Bolzan M, Barion U, Nicolai P. Epidemiological considerations in sudden hearing loss: a study of 183 cases. *Arch Otorhinolaryngol*, 1986, 243(4): 250-253.
- Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope*, 1999, 109(7 pt 2): 1-17.
- Banerjee A, Parnes LS. Intratympanic corticosteroids for sudden idiopathic sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*, 2005, 26(5): 878-881.
- Fitzgerald D.C., McGuire J.F. Intratympanic steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2007, 116(4): 253-256.
- Cvorovic L, Deric D, Probst R, Hegemann S. Prognostic model for predicting hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*, 2008, 29(4): 464-469.
- Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol*, 1978, 13(7): 833-837.
- Rauch SD. Clinical practice: idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *N Engl J Med*, 2008, 359(8): 833-840.
- Swartz SL, Dluhy RG. Corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*, 1978, 16(3): 238-255.
- Holland EG, Taylor AT. Glucocorticoids in clinical practice. *J Fam Pract*, 1991, 32(5): 512-519.
- Nash JJ, Nash AG, Leach ME, Poetker DM. Medical malpractice and corticosteroid use. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 144(1): 10-15.
- Alexander TH, Weisman MH, Derebery JM et al. Safety of high-dose corticosteroids for the treatment of autoimmune inner ear disease. *Otol Neurotol*, 2009, 30(4): 443-448.
- Methylprednisolone: drug information. <http://www.updatodate.com/contents/methylprednisolone-drug-information>. Accessed May 15, 2011.
- Saag KG, Furst DE. Major side effects of systemic glucocorticoids. <http://www.updatodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids> Title=1-150. Accessed May 18, 2011.
- Chandrasekhar SS. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol*, 2001, 22(1): 18-23.
- Battaglia A, Burchette R, Cueva R. Combination therapy (intratympanic dexamethasone + high-dose prednisone taper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*, 2008, 29(4): 453-460.
- Ahn JH, Yoo MH, Yoon TH, Chung JW. Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness? *Laryngoscope*, 2008, 118(2): 279-282.
- Haynes DS, O'Malley M, Cohen S, Watford K, Labadie RF. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope*, 2007, 117(1): 3-15.
- Nezamoddin Berjis, Saeed Soheilipour, Alireza Musavi, Seyed Mostafa Hashemi. Intratympanic dexamethasone injection vs methylprednisolone for the treatment of refractory sudden sensorineural hearing loss. *Advanced Biomedical Research*, 2016, 1-5.
- Brian DH, Sam JM. Intratympanic steroid perfusion for refractory sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 132: 527-531.
- Hu A, Parnes LS. Intratympanic steroids for inner ear disorders: a review. *Audiol Neurotol*, 2009, 14(6): 373-382.
- Doyle K.J., Bauch C., Battista R., et al. Intratympanic steroid treatment: a review. *Otol Neurotol*, 2004, 25(6): 1034-1039.
- Alles MJ, der Gaag MA, Stokroos RJ. Intratympanic steroid therapy for inner ear diseases, a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006, 263(9): 791-797.
- Hoffer ME, Balough BJ, Gottshall KR. Delivery of drugs to the inner ear. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 14(5): 329-331.
- Bettendorff L, Kolb HA, Schoffeniels E. Thiamine triphosphate activates anion channels of large unit conductance in neuroblastoma cells. *J. Membr. Biol.*, 1993, 136: 281-288.
- Bà A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell Mol. Neurobiol.*, 2008 Nov, 28(7): 923-31.
- Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины, микро- и макроэлементы: Справочник. Мн.: Книжный дом: Интерпрессервис, 2002. 544 с.
- Wilson RG, Davis RE. Clinical chemistry of vitamin B6. *Adv. Clin. Chem.*, 1983, 23: 1-68.
- He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A. Folate, Vitamin B6, and B12 Intakes in Relation to Risk of Stroke Among Men. *Stroke*, 2004; 35: 169.
- Diaz DE, Tuesta AM, Ribo MD, Belinchon O, Marchena PJ, Bruscas MJ, Val E, Cortes A, Nieto JA. Low levels of vitamin B 12 and venous thromboembolic disease in elderly men. *J. Intern. Med.*, 2005 Sep, 258(3): 244-9.
- Киричек Л.Т. Фармакология витаминов. *Международный медицинский журнал*, 2001, 7(4): 97-104.
- Нейромультивит. Инструкция по применению: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1643.htm.
- Козелкин А.А., Кузнецов А.А., Медведкова С.А. Применение нейромультивита в неврологической практике. *Therapia*, 2008, 11(31): 1-5.
- Жиров И.В., Федина М.А., Покровский А.Б. Опыт применения препарата Нейромультивит при алкогольной полинейропатии. *Новые лекарственные препараты*, 2002, 12: 10-18.
- Гуревич К.Г. Нейромультивит: применение в современной практике. *Фарматека*, 2004, 9-10: 48-51.
- Токмакова А.Ю. Анциферов М.Б. Возможности использования Нейромультивита в комплексной терапии полинейропатии у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*, 2001, 11(2): 33-35.
- Бреговский В.Б., Белогурова Е.В., Кузьмина В.А. Применение Нейромультивита у больных с хронической формой диабетической сенсомоторной полинейропатией нижних конечностей. *Новые лекарственные препараты*, 2002, 6: 7-10.
- Шавловская О.А. Витамины группы В в неврологической практике. *РМЖ*, 2013, 30: 1582-1585.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

В статье представлены основные методы лечения аллергического ринита, описаны преимущества комбинированного использования интраназальных глюкокортикостероидов и местных антигистаминных препаратов, таких как Момат Рино Адванс.

Ключевые слова: аллергический ринит, интраназальные глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты местного действия.

V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., S.V. MOROZOVA, MD, Prof., A.V. ZOLOTOVA
Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia
NEW FEATURES ETIOPATHOGENIC THERAPY OF ALLERGIC RHINITIS

The article presents the main methods of treatment of allergic rhinitis, described the benefits of the combined use of intranasal corticosteroids and local antihistamines, such as Momat Rino Advance.

Keywords: allergic rhinitis, intranasal glucocorticoids, antihistamines topical.

В настоящее время аллергический ринит (АР) представляет собой серьезную социально-экономическую проблему, сопоставимую с проблемой таких заболеваний, как бронхиальная астма, сахарный диабет или болезни сердца. По данным ВОЗ, в течение XXI в. аллергические заболевания по своей распространенности займут второе место в мировой популяции. В настоящее время от 10 до 25% населения земного шара страдает АР. Так, в Европе у 150 млн человек развивается АР; в США распространенность заболевания оценивается в 60–90 млн человек, что составляет 30% населения; в Российской Федерации в среднем 16,5%, с ежегодной тенденцией к увеличению [1–5]. При этом следует учитывать, что не все пациенты обращаются за медицинской помощью, прибегая к самостоятельному лечению. В некоторых случаях АР несвоевременно диагностируется на амбулаторном приеме. По данным Ильиной Н.И., в нашей стране только 18% пациентов направляются к специалисту в течение первого года после появления симптомов заболевания, в 30% случаев диагноз устанавливается лишь спустя два года после появления первых симптомов, в 43% – через 3 года, у 10% больных период верификации АР составляет не менее 4 лет [1, 2].

Основными симптомами аллергического ринита, как известно, являются зуд, заложенность носа, ринорея, чихание, а также жжение, покраснение глаз, слезотечение. Такие проявления заболевания не являются жизнеугрожающими, однако снижают качество жизни пациента, воздействуя на все аспекты его бытовой и профессиональной сферы, вызывая усталость, раздражительность, нарушение сна. Это приводит к пропуску занятий в учебных заведениях и снижению школьной успеваемости у подростков, а также влияет на профессиональную деятельность у взрослых, являясь причиной временной нетрудоспособности. Кроме того, АР повышает риск дорожно-транспортных происшествий [2, 6–8].

Аллергический ринит представляет собой воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, индуцированное иммуноглобулином Е, как опосредованной реакции на контакт с аллергеном. К последнему относятся клещи

домашней пыли, шерсть животных, насекомые, пыльца растений, плесневые грибки, профессиональные аллергены. Пусковым моментом сенсibilизации является воздействие аллергена, приводящее к сверхэкспрессии Ig-E и его связыванию с рецепторами тучных клеток и базофилов, находящихся в эпителии слизистой оболочки носа. В дальнейшем у сенсibilизированного организма в первые минуты после повторного воздействия аллергена в слизистой оболочке полости носа продуцируются Ig-E антитела, которые связываются с антигеном на тучных клетках. В ответ на реакцию «антиген – антитело» из тучных клеток высвобождаются синтезированные медиаторы, такие как гистамин и протеазы, и вновь образованные медиаторы – лейкотриены (ЛТ), цитокины (различные интерлейкины (ИЛ-4, 5 и 6), брадикинин), хемотаксические факторы, фактор активации тромбоцитов и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Они вызывают вазодилатацию, повышение проницаемости капиллярной сети, гиперсекрецию с увеличением числа эозинофилов. Это приводит к отеку в полости носа, чиханию и ринорее. Ранняя фаза продолжается около 30–40 мин. Затем начинается поздняя фаза, развивающаяся через 2–4 ч после попадания антигена в организм. Нарушается микроциркуляция и происходит развитие инфильтрации тканей клетками аллергического воспаления – эозинофилами, базофилами, тучными клетками, Т-лимфоцитами. Эти клетки, в свою очередь, выделяют в кровоток вторичные медиаторы – гистамин, цитокины и хемокины, вызывающие местный отек и повреждение тканей, возникает персистирующее воспаление слизистой оболочки носа. Поздняя фаза аллергической реакции характеризуется заложенностью и обструкцией носовых ходов [9–11].

Согласно международным документам (EAACI/WAO, ARIA 2008), АР классифицируют по характеру, тяжести течения, стадии заболевания. По характеру течения выделяют интермиттирующий АР, при котором симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 следующих друг за другом недель в году, и персистирующий АР, продолжающийся более 4 дней в неделю и более 4 следующих друг за другом недель в году.

На основании выраженности симптоматики различают легкое или среднетяжелое течение АР. Среднетяжелое течение заболевания характеризуется наличием как минимум одного из следующих критериев: нарушение сна, повседневной активности, отдыха, занятий спортом или других видов досуга; нарушение нормальной учебы или работы и наличие беспокоящих симптомов. При отсутствии всех перечисленных выше критериев говорят о легком течении заболевания [12].

Диагностика АР, как правило, не вызывает сомнений, но в ряде случаев может быть весьма трудной. Появление сезонных симптомов в одно и то же время года указывает на роль пыльцы или спор плесневых грибов в развитии заболевания. Ухудшение состояния пациента в домашних условиях является показателем сенсибилизации к эпидермальным аллергенам или клещам домашней пыли. При развитии признаков АР на работе нельзя исключить роль профессиональных аллергенов. При подозрении на аллергическую природу заболевания необходимо проведение кожных проб с атопическими аллергенами. Это быстрый, безопасный и недорогой метод исследования, подтверждающий наличие IgE-антител. Достоверным является определение уровня аллерген-специфических Ig-E в сыворотке крови с помощью RAST-теста, позволяющего выявить повышение концентрации иммуноглобулинов класса Е в сыворотке крови. Он показателен как в период обострения, так и в период ремиссии [6, 8, 13].

К основным методам лечения аллергического ринита относится устранение контакта с аллергеном, медикаментозная терапия и аллерген-специфическая иммунотерапия. Для эффективной терапии заболевания необходимо максимально сократить либо исключить полностью контакт пациента с причинными аллергенами. При этом даже частичное ограничение воздействия аллергена уменьшает тяжесть АР и потребность в медикаментозном лечении [6, 8, 13, 14].

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) основана на введении постепенно возрастающего количества аллергена для улучшения симптомов, связанных с последующим воздействием аллергена. По данным ARIA 2008, иммунотерапия с использованием ингаляционных аллергенов клинически эффективна в лечении аллергического ринита и астмы, так как она индуцирует клиническую и иммунологическую толерантность, имеет долгосрочную эффективность и может предотвратить развитие аллергических заболеваний, а также улучшает качество жизни пациентов с аллергией. АСИТ должна проводиться аллергологом в условиях специализированного кабинета [12].

Медикаментозная терапия АР включает в себя применение антигистаминных препаратов, интраназальных глюкокортикостероидов (ИГКС), стабилизаторов мембран тучных клеток, сосудосуживающих препаратов, антихолинэргических средств. Выбор схемы лечения зависит от степени тяжести заболевания [8, 13].

Назальные деконгестанты обладают коротким эффектом при устранении заложенности носа у пациентов с аллергическим и неаллергическим ринитом, но не влияют на такие симптомы, как зуд, чихание или ринорея. Кроме

МОМАТ Рино

МОМЕТАЗОН

К СВОБОДЕ

ОТ АЛЛЕРГИИ И ВОСПАЛЕНИЯ¹



**ПОДХОДИТ
ВЗРОСЛЫМ
И ДЕТЯМ¹**

- Аллергический ринит
- Острый и хронический синусит
- Острый риносинусит
- Полипоз носа

¹ Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Момат Рино.
Торговое название: Момат Рино. Международное непатентованное наименование: мометазон. Лекарственная форма: спрей назальный дозированный. Состав: 1 доза содержит действующее вещество: мометазона фуроат — 50 мкг. Фармакотерапевтическая группа: глюкокортикостероид для местного применения. Фармакологическое действие: мометазон является синтетическим глюкокортикостероидом (ГКС) для местного применения, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие при применении в дозах, при которых не возникает системных эффектов. Показан к применению сезонный и круглогодичный аллергический ринит у взрослых, подростков и детей (с 2-летнего возраста: острый синусит или обострение хронического синусита у взрослых (в том числе, пожилого возраста) и подростков с 12 лет — в качестве вспомогательного терапевтического средства при лечении антибиотиками; острый риносинусит с легкими и умеренно выраженными симптомами без признаков тяжелой бактериальной инфекции у пациентов в возрасте 12 лет и более; профилактическое лечение сезонного аллергического ринита среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых и подростков с 12 лет (рекомендуется за две-четыре недели до предполагаемого начала сезона пыления); полипоз носа, сопровождаемый нарушением носового дыхания и обоняния, у взрослых (от 18 лет). Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; недавнее оперативное вмешательство или травма носа с повреждением слизистой оболочки носовой полости — до заживления раны (в связи с антибиотическим действием ГКС на процесс заживления); детский возраст (при сезонном и круглогодичном аллергическом рините — до 2 лет, при остром синусите или обострении хронического синусита — до 12 лет, при полипозе — до 18 лет) — в связи с отсутствием соответствующих данных. С осторожностью: туберкулезная инфекция (активная и латентная) респираторного тракта, нелеченная грибковая, бактериальная, системная вирусная инфекция или инфекция, вызванная Herpes simplex с поражением глаз (в виде исключения возможно назначение препарата при перечисленных инфекциях по указанию врача), наличие неперенесенной местной инфекции с вовлечением в процесс слизистой оболочки носовой полости. Применение при беременности и в период кормления грудью: препарат следует назначать беременным или кормящим грудью только в случае, если ожидаемая польза от назначения препарата оправдывает потенциальный риск для плода или младенца. Способ применения и дозы: интраназально. Лечение сезонного или круглогодичного аллергического ринита: взрослые и подростки с 12 лет — 2 ингаляции (по 50 мкг каждая) в каждую ноздрю 1 раз в день, дети 2–11 лет — 1 ингаляция в каждую ноздрю 1 раз в день. Вспомогательное лечение острого синусита или обострения хронического синусита: 2 ингаляции (по 50 мкг каждая) в каждую ноздрю 2 раза в день. Лечение острого риносинусита без признаков тяжелой бактериальной инфекции: 2 ингаляции (по 50 мкг в каждую ноздрю) 2 раза в сутки. Лечение полипоза носа: 2 ингаляции (по 50 мкг каждая) в каждую ноздрю 2 раза в день. Побочные действия: фарингит, инфекции верхних дыхательных путей, реакции повышенной чувствительности, головная боль, повышение внутриглазного давления, глаукома, катаракта, носовые кровотечения, ощущение жжения в носу, перфорация носовой перегородки, нарушение вкуса и обоняния, насморк. Лечение всех побочных эффектов представлено в инструкции по медицинскому применению. Вниманию на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности: нет данных. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: по рецепту. Регистрационный номер: ЛП-003870 от 28.09.2016. 03-17-015-014-МН.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ МОМАТ РИНО, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

glenmark

ООО «Гленмарк Импэлкс», Россия, 15114, Москва,
ул. Ленинградская, д. 2, стр. 3, бизнес-центр «Визалей Плаза»
Тел.: +7 (499) 951-00-00. Факс: +7 (499) 951-00-00, доб. 7702/7703.
www.glenmarkpharma.com, www.glenmark-pharma.ru

того, длительное применение данной группы препаратов может привести к развитию медикаментозного ринита.

Кромоны (стабилизаторы тучных клеток), характеризующиеся высокой безопасностью, являются эффективными по устранению симптомов слезотечения и конъюнктивита, но не обладают достаточным купирующим действием на симптом назальной обструкции. Широко применяются в аллергологии как профилактические противовоспалительные средства и при наличии легких и умеренных клинических проявлений ринита, в том числе у детей и беременных женщин. Лечебный эффект развивается на фоне длительного и регулярного приема 3–4 раза в день.

Антихолинергические средства, к которым относится ипратропия бромид, блокируя мускариновые рецепторы, уменьшают ринорею, но не устраняют заложенность носа. Применяются в составе комплексной терапии АР [12–14].

Согласно рекомендациям ARIA 2008, использование системных антигистаминных препаратов первого поколения не рекомендуется ввиду их выраженного седативного и антихолинергического эффекта. Часть из них проявляет кардиотоксичность при передозировке, сокращает фазы быстрого сна, снижает способность к обучению и производительность труда. Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов второго поколения применяются при лечении всех форм АР и обладают благоприятным коэффициентом эффективности/безопасности. Данная группа препаратов обладает дополнительными противоаллергическими эффектами и обеспечивает подавление опосредованных гистамином симптомов (ринорея, чихание, зуд в носу и симптомы конъюнктивита), улучшает качество жизни пациентов с АР [9, 12, 14].

У пациентов с легкими формами АР возможно использование антигистаминных препаратов местного действия, которые значительно уменьшают зуд и чихание, а также симптомы аллергического конъюнктивита. Эти препараты действуют достаточно быстро (15 мин) и только в месте введения, не обладают седативным эффектом и хорошо переносятся [7, 8, 13].

Интраназальные глюкокортикостероиды являются препаратами выбора у пациентов со среднетяжелой формой заболевания, не обладают системным действием и не вызывают атрофию слизистой оболочки носа. Терапевтический эффект данной группы препаратов обусловлен противовоспалительным и десенсибилизирующим действием. Установлено, что глюкокортикоиды тормозят синтез целого ряда цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, фактора некроза опухоли альфа, гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора. ИГКС также снижают активность генов, кодирующих синтез ферментов, принимающих участие в продукции других провоспалительных белковых молекул: циклооксигеназы, фосфолипазы A2 и эндотелина-1. Глюкокортикоиды на уровне клеток уменьшают количество тучных клеток, базофилов и выделяемых ими медиаторов, снижают количество эозинофилов и их продуктов в эпителии и в собственном слое слизистой оболочки носа. Они также влияют на процессы апоптоза, уменьшая срок жизни эозинофилов, снижают количество клеток Лангерганса и угнетают захват и

транспортировку антигенов этими клетками, снижают количество Т-клеток в эпителии, уменьшают продукцию лейкотриенов в слизистой оболочке, ингибируют продукцию IgE. ИГКС снижают секрецию желез слизистой оболочки, экстравазацию плазмы и отек тканей. Кроме того, они уменьшают чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям, т. е. в определенной степени воздействуют и на неспецифическую назальную гиперреактивность. Все эти эффекты приводят к редукции тканевого отека и нормализации носового дыхания, уменьшению секреции слизистых желез, чувствительности рецепторов слизистой оболочки носа, прекращению ринореи и чихания, подавлению специфической и неспецифической назальной гиперреактивности. Современные формы топических кортикостероидов хорошо переносятся больными, они могут применяться без риска угнетения мукоцилиарного транспорта и развития атрофии слизистой носа, а также имеют очень низкую биодоступность, что обуславливает их системную безопасность. Они оказывают благоприятное воздействие на прогноз не только аллергического ринита, но и сопутствующих аллергических заболеваний, в первую очередь на бронхиальную астму [8, 12, 14, 15].

Сочетание интраназальных глюкокортикостероидов и местных антигистаминных препаратов следует применять при среднетяжелом течении аллергического ринита, что позволяет быстро купировать симптомы в совокупности с последующим отсроченным действием ИГКС [16, 17].

Такой комбинацией является препарат Момат Рино Адванс, представляющий собой назальный дозированный спрей, в состав которого входит фиксированная комбинация азеластина гидрохлорида 140 мкг и мометазона фуората 50 мкг [18].

Азеластин представляет собой селективный антагонист H1-рецепторов второго поколения, применяемый в виде назального спрея. Эффект развивается через 15 мин и длится до 12 ч. Данный препарат обладает очень быстрым и пролонгированным эффектом и тройным действием: противовоспалительным, противоаллергическим, а также стабилизацией тучных клеток [19].

Мощный противовоспалительный эффект обусловлен способностью азеластина ингибировать выработку кининов, таких как субстанция Р и брадикинин, фактор некроза опухоли альфа, гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор, а также целого ряда воспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-8, уменьшать количество лейкотриенов, участвующих в поздней фазе аллергической реакции. Азеластин эффективнее и имеет более быстрое начало действия в сравнении с системными антигистаминными препаратами, применяемыми в лечении аллергического ринита. Основное преимущество препарата перед интраназальными глюкокортикостероидами – быстрое начало действия, в то время как ИГКС развивают максимальный эффект в течение нескольких дней или недель [7, 19].

Мометазона фуорат в настоящее время является наиболее безопасным глюкокортикостероидом для местного применения при лечении АР. Препарат не угнетает мукоцилиарную активность эпителия полости носа и не вызывает

атрофических изменений в слизистой оболочке, обладает выраженным противовоспалительным действием и оказывает влияние как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергической реакции. На фоне лечения мометазона фуруатом уменьшалась воспалительная инфильтрация. В плацебо-контролируемых сравнительных исследованиях было показано, что применение препарата приводит к быстрому купированию всех симптомов аллергического ринита [8, 14].

В целях оценки эффективности и безопасности препарата Момат Рино Адванс (фиксированной комбинации азеластина гидрохлорида 140 мкг + мометазона фуруат 50 мкг) проведено клиническое исследование для сравнения с комбинацией препаратов «азеластина гидрохлорид и мометазона фуруат» на 220 больных АР.

Все пациенты были разделены на 4 группы. В первой группе схема лечения предусматривала прием исследуемого препарата Момат Рино Адванс по 1 дозе в каждую ноздрю 2 раза в день в течение 14 дней; во второй группе – по 2 дозы в каждую ноздрю 1 раз в день в течение 14 дней; в третьей группе лечение включало препараты сравнения – азеластин и мометазона фуруат (назальные спреи) по 1 дозе в каждую ноздрю 2 раза в день в течение 14 дней; в четвертой группе пациенты принимали азеластин и мометазон (назальные спреи) по 2 дозы в каждую ноздрю 1 раз в день утром в течение 14 дней. Эффективность терапии оценивалась по выраженности динамики назальных и неназальных симптомов АР и по шкалам TNSS (Total Nasal Symptom Score) и TNNSS (Total Non Nasal Symptom Score).

Результатом исследования явилось отсутствие какой-либо разницы в отношении уменьшения назальных и неназальных симптомов сезонного АР и улучшения качества жизни больных между препаратом Момат Рино Адванс (фиксированная комбинация азеластина гидрохлорида 140 мкг + мометазона фуруат 50 мкг) в сравнении с оригинальными препаратами азеластина гидрохлорид – спрей назальный – и мометазона фуруат – спрей назаль-

ный, применяемыми комбинированно. Все изучаемые препараты проявили высокую безопасность и хорошую переносимость. Таким образом, результаты исследования доказали, что исследуемый препарат Момат Рино Адванс в виде назального спрея обладает не меньшей эффективностью и безопасностью по сравнению с комбинацией оригинальных препаратов азеластина гидрохлорид и мометазона фуруат (в виде назального спрея) [16, 17].

Согласно выводам резолюции экспертного совета по применению препарата Момат Рино Адванс в терапии аллергического ринита средней/тяжелой степени тяжести:

■ препарат как фиксированная комбинация, объединяющая интраназальный кортикостероид и топический антигистаминный препарат, имеет преимущество в удобстве применения, что повысит приверженность пациентов с АР (среднетяжелой/тяжелой степени тяжести) проводимой терапии;

■ Момат Рино Адванс (азеластин + мометазон), согласно международным согласительным документам по АР (EAACI/WAO, ARIA 2008) и российским рекомендациям, полностью соответствует современным подходам к терапии этого заболевания среднетяжелой/тяжелой степени тяжести [1].

Таким образом, в настоящее время существует целый спектр препаратов для лечения аллергического ринита. В случае средней либо тяжелой степени тяжести заболевания не всегда достаточно применения базисной монотерапии. Для быстрого эффективного устранения клинических проявлений АР целесообразно использовать сочетание препаратов аналогичной направленности, дополняющих действие друг друга. К таким препаратам относится комбинация интраназального глюкокортикостероида и местного антигистаминного препарата Момат Рино Адванс (фиксированная комбинация азеластина гидрохлорида 140 мкг + мометазона фуруат 50 мкг), являющегося эффективным и безопасным, а также удобным в применении у больных среднетяжелым аллергическим ринитом.



ЛИТЕРАТУРА

- Ильина Н.И. Эпидемиология аллергического ринита. *Рос. ринол.*, 1999, 1: 23-24.
- Rossi O, Massaro I, Caminati M, Quecchia C, Fassio F, Heffler E, Canonica GW. Escaping the trap of allergic rhinitis. *Clin Mol Allergy*, 2015 Aug 4, 13(1): 17. doi: 10.1186/s12948-015-0023.
- Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, 2008 Apr, 63(Suppl 86): 8-160.
- Prenner BM. A review of the clinical efficacy and safety of MP-AzeFlu, a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate, in clinical studies conducted during different allergy seasons in the US. *J Asthma Allergy*, 2016, 9: 135-143. doi: 10.2147/JAA.S98172.
- Mahatme MS, Dakhale GN, Tadke K, Hiware SK, Dudhgaonkar SD, Wankhede S. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of montelukast-levocetirizine and montelukast-fexofenadine in patients of allergic rhinitis: A randomized, double-blind clinical trial. *Indian J Pharmacol*, 2016 Nov-Dec, 48(6): 649-653. doi: 10.4103/0253-7613.194854.
- Свистушкин В.М. Современные аспекты диагностики и лечения аллергического ринита. *Consilium medicum*, 2007, 5(2).
- Новиков Д.К., Новикова В.И., Новиков П.Д. Оптимизация лечения аллергических ринитов у взрослых и детей интраназальным антигистаминным препаратом «Аллергодил». *Медицинские новости*, 2013, 5: 38-42.
- Крюков А.И., Туровский А.Б., Бондарева Г.П., Семкина О.В. Принципы лечения аллергического ринита. *Медицинский совет*, 2013, 7: 42-47.
- Туровский А.Б., Мирошниченко Н.А., Кудрявцева Ю.С. Аллергический ринит. Диагностика и лечение. *ПМЖ*, 2011, 6: 409.
- Okubo K et al. Japanese Guideline for Allergic Rhinitis. *Allergology International*, 2011, 60: 171-189.
- Quraishi SA, Davies MJ, Craig TJ. Inflammatory responses in allergic rhinitis: traditional approaches and novel treatment strategies. *J. Am. Osteopath. Assoc.*, 2004 May, 104(5 Suppl 5): S7-15.
- Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, 2008 Apr, 63(Suppl 86):8-160.
- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. Москва, 2013.
- Passali D, Spinosi MC, Crisanti A, Bellussi LM. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med*, 2016, 11: 18. doi: 10.1186/s40248-016-0054-3.
- Ушколова Е.А. Интраназальные кортикостероиды в терапии аллергического ринита. *Трудный пациент*, 2005, 6.
- Ненашева Н.М. Эффективность препарата Момат Рино Адванс (фиксированной комбинации мометазона фуруата и азеластина гидрохлорида в виде назального спрея) у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом: результаты рандомизированного открытого мультицентрового клинического исследования. *Российская оториноларингология*, 2016, 2: 137-147.
- Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Хон Е.М. Оптимизация лечения больных аллергическим ринитом. *ПМЖ*, 2016, 4: 221-225.
- Инструкция по применению Момат Рино Адванс (№ ЛП-003328, 2015-11-23).
- Horak F. Effectiveness of twice daily azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2008 Oct, 4(5): 1009-1022.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕСТНОГО ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Заболевания органов дыхания, по данным ВОЗ, в настоящее время вошли в десятку наиболее часто встречающихся патологий среди населения нашей планеты. При этом в общей структуре патологии органов дыхания заболевания верхних дыхательных путей составляют до 60% [1]. Наряду с противовирусными и иммуностимулирующими лекарственными средствами, составляющими основу современной стратегии лечения гриппа и ОРВИ, важнейшая роль принадлежит препаратам для симптоматического лечения [8]. Большой положительный опыт применения препаратов серебра, подтвержденный многочисленными клиническими испытаниями, свидетельствует об их высокой эффективности и удовлетворительном профиле безопасности в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний носа и верхних дыхательных путей у детей и взрослых.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, лечение, профилактика, средства местного применения, Протаргол.

A.A. KRIVOPALOV, PhD in medicine, V.A. SHATALOV, S.V. SHERVASHIDZE

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

NEW PROSPECTS FOR LOCAL ETIOTROPIC TREATMENT AND PREVENTION OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

According to the WHO, respiratory diseases today are among the ten most common diseases globally. Respiratory diseases of the upper respiratory tract account for up to 60% in the overall respiratory pathology. [1] In addition to antiviral and immunostimulatory drugs which shape the current strategy for the treatment of influenza and acute respiratory viral infections, the key role also belongs to symptomatic therapy. [8] Substantial positive experience with silver-based medications confirmed by numerous clinical studies demonstrates their high efficacy and satisfactory safety profile in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the nose and upper respiratory tract in children and adults.

Keywords: acute respiratory viral infections, treatment, prevention, topical agents, Protargol.

В нашей стране, согласно опубликованной статистической информации Минздрава России, общая заболеваемость при патологии органов дыхания в настоящее время находится на первом (в ряде субъектов – на втором) месте. За период с 2010 по 2016 г. зафиксирован рост первичной заболеваемости при патологии органов дыхания как взрослого, так и детского населения [2].

Эпидемии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) возникают ежегодно и поражают до 15% населения земного шара. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей являются причиной самого большого экономического ущерба от всех инфекционных заболеваний в мире. В Российской Федерации ежегодно регистрируется до 50 млн инфекционных заболеваний, из них до 90% – ОРВИ [2]. До 90% всей инфекционной заболеваемости в детской практике составляют ОРВИ, при этом лечение данных заболеваний занимает до 80% всей деятельности участкового педиатра. Количество заболевших детей в 4 раза превышает количество взрослых пациентов [3]. Во взрослой практике на долю ОРВИ приходится до 25–30% всех случаев временной нетрудоспособности.

Стойкая высокая заболеваемость ОРВИ обусловлена многообразием этиологических факторов. Известно более 200 штаммов вирусов – возбудителей гриппа и ОРВИ: аденовирусы, риновирусы, реовирусы, РС-вирусы и др. При этом отмечается высокая изменчивость вирусов и тропность их к зонам поражения респираторного тракта: риновирусы, которых около 100 штаммов, – наиболее частая причина острых инфекционных ринитов [4].

Важнейшим фактором в патогенезе ОРВИ является нарушение неспецифических механизмов защитной функции респираторного эпителия. Первым звеном является оседание вирусов на поверхность носовой слизи, покрывающей эпителий. При недостаточности защитной функции слизистой оболочки носа (лизоцим, муцин, лактоферрин, мукоцилиарный клиренс), клеточных и гуморальных факторов иммунной регуляции происходит фиксация и инвазия вирусов в клетку, запускается процесс репликации инфекционного агента и гибели клетки мерцательного эпителия. Ответом на повреждение является диффузное поражение всех отделов носовой полости с развитием всех классических симптомов воспалительной реакции: сосудистая вазодилатация с резким отеком

слизистой, выраженная экссудация, остановка мукоцилиарного эскалатора, стаз слизи с затоплением и резким сужением носовых ходов, нарушением всех функций полости носа [5].

В клинической картине острого катарального ринита выделяют три стадии, последовательно переходящие одна в другую:

- 1) стадия сухого раздражения;
- 2) стадия серозных выделений;
- 3) стадия слизисто-гнойных выделений (разрешения).

Стадия сухого раздражения продолжается от нескольких часов до 1–2 суток. При риноскопии отмечаются гиперемия и сухость слизистой оболочки носа. На этой стадии среди жалоб преобладают сухость и жжение в носу и глотке, чиханье. Появляются недомогание, головная боль. В последующем при риноскопии слизистая оболочка носа начинает набухать, носовые ходы суживаются, затрудняется носовое дыхание, нарушается обоняние, появляется закрытая гнусавость.

Стадия серозных выделений характеризуется появлением большого количества прозрачной серозной жидкости, которая образуется за счет пропотевания через стенки сосудов слизистой носа и слизистого секрета, который продуцируется бокаловидными клетками.

Стадия слизисто-гнойных выделений развивается на 4–5-й день от начала заболевания. Появление выделений желтовато-зеленоватого цвета связано с добавлением к носовому секрету лейкоцитов, лимфоцитов и отторгнувшегося эпителия. В последующие несколько дней количество секрета уменьшается, постепенно восстанавливается носовое дыхание и обоняние, улучшается общее состояние, и спустя 8–14 дней острый насморк заканчивается [5].

Развитие вторичного иммунодефицитного состояния является неотъемлемой частью клинической картины респираторной вирусной инфекции. На этом фоне возникает высокий риск реализации вирулентных свойств условно-патогенных микроорганизмов, персистирующих на слизистой верхних дыхательных путей, а также грибковой суперинфекции. Возникновение острого воспалительного процесса ЛОР-органов (острые и обострение хронических гнойных риносинуситов, острые средние отиты, обострения хронического тонзиллофарингита), нижних дыхательных путей, ассоциированного с вирусной респираторной инфекцией, фиксируется в достаточно большом проценте случаев. Осложнения ОРВИ довольно многочисленны:

- синдром сегментарного поражения легких, отек легких;
- геморрагическая пневмония;
- абдоминальный синдром;
- менингизм, интоксикационная энцефалопатия;
- геморрагический синдром;
- осложненное течение всех сопутствующих бактериальных инфекций [6].

Ежегодно от осложнений ОРВИ в мире умирают до 4 млн детей в возрасте до 5 лет. В оториноларингологической практике у взрослых пациентов ОРВИ выступили ключевым «пусковым» звеном в этиопатогенезе отогенных и

риносинусогенных гнойно-септических осложнений в 27,3% случаев. Летальность среди пациентов с данной тяжелой ЛОР- и нейрохирургической патологией и с предшествующей клиникой ОРВИ составила 14,6% [7].

Наряду с противовирусными и иммуностимулирующими лекарственными средствами, составляющими основу современной стратегии лечения гриппа и ОРВИ, важнейшая роль принадлежит препаратам для симптоматического лечения [8].

Антисептические свойства серебра и его химических соединений известны со времен Древней Греции и Рима, где использовались серебряные сосуды и монеты для очищения воды. В традиционной медицине начало активного клинического применения препаратов серебра относится к первой половине XX в.

Механизм антисептического действия серебра обусловлен способностью химически связывать скелетные и функциональные протеины бактерий в виде органических сульфидов, а также производить структурные изменения в бактериях при взаимодействии с нуклеиновыми кислотами [9]. Связанные с ДНК ионы серебра блокируют транскрипцию, а связанные с компонентами поверхности клетки прерывают дыхание бактерии и синтез АТФ (аденозинтрифосфата). В экспериментальных работах показано, что активность серебра также связана с «раскручиванием» ДНК клеток [10, 11]. У некоторых бактерий необратимое взаимодействие ионов серебра с цистеиновым остатком в изомеразе фосфоманнозы прерывает синтез стенок клетки, что, в свою очередь, ведет к ее гибели [12]. Ионы серебра подавляют усвоение фосфатов, угнетают функции ДНК, ингибируют трансмембранный транспорт органических и неорганических веществ [13]. Действие иона серебра на микробную клетку происходит в две стадии: 1) адсорбция; 2) активный транспорт иона в клетку. До 90% поглощенных ионов серебра задерживаются в мембране, метаболизм микробной клетки нарушается в результате инактивации ферментов и белков-переносчиков (пермеаз). С помощью электронной микроскопии показано, что под действием ионов серебра происходят морфологические изменения в бактериальных клетках, в результате чего форма клеток искажается, на поверхности появляются пузыри [14].

Препараты серебра обладают значительным противовирусным действием. Л.А. Кульский доказал, что серебро в концентрации 1 мг/л серебра в течение 30 с вызывает полную инактивацию вирусов гриппа штаммов А1, В и мистрис-штамма [15]. Л.В. Григорьева показала, что полная инактивация бактериофага кишечной палочки №163, вирусов Коксаки серотипов А5, А7, А14 достигается концентрациями серебра 0,5–5,0 мг/л [16]. Кроме того, при изучении действия раствора в различных концентрациях на культурах клеток отмечено угнетение репродукции вирусов, вызывающих инфекционный ринотрахеит и вирусную диарею, в концентрации 0,25–0,5% [17].

Доказана эффективность препаратов серебра против грибковых патогенов (*Candida albicans*, *Candida glabrata* и др.), что особенно важно в детской практике. Самый существенный аспект проведенных культуральных иссле-

дований – то, что ионы серебра показали эффективность даже против стойких спор грибов [18].

В нашей стране во второй половине прошлого столетия наиболее широкое распространение получили препараты коллоидного серебра: Колларгол и Протаргол.

Колларгол (Collargolum; син.: Argentum colloidale) представляет собой зеленовато- или синевато-черные пластинки с металлическим блеском, с 70–75%-ным содержанием серебра, растворимые в воде с образованием коллоидного раствора. Применяется наружно в виде 1–2%-ных растворов.

Многочисленные клинические исследования подтвердили эффективность Протаргола в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*

Протаргол (Protargolum; син.: Argentum proteinicum) – коричневатый аморфный порошок, легко растворимый в воде, содержит 7–8% серебра. Применяют наружно в виде 1–2%-ных растворов. Протаргол также оказывает вяжущее действие на слизистую носа. В основе этого действия Протаргола лежит образование защитной пленки из альбуминатов, что изменяет поверхностное натяжение слизистой оболочки и приводит к снижению ее чувствительности к инфекционным агентам, а также уменьшает просвет капилляров, тем самым тормозя воспалительные процессы. Это объясняет слабовыраженный сосудосуживающий эффект Протаргола, не вызывающий осложнений в виде медикаментозного ринита при длительном применении [19]. В аптечные прописи Протаргол вошел с 1964 г. в форме 2%-ного раствора. За годы практики он зарекомендовал себя как высокоэффективное средство и снискал самые положительные отзывы специалистов.

Многочисленные клинические исследования подтвердили эффективность Протаргола в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*. Так, в микробиологическом исследовании, проведенном на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, была доказана антимикробная активность *in vitro* протеината серебра в виде 2%-ного водного раствора в отношении основных бактериальных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей: *Staphylococcus spp.* (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *S. cohnii*), *Streptococcus spp.* (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria spp.* (*Neisseria subflava*), *Burkholderia* [20].

Одним из существенных недостатков Протаргола является необходимость использовать его только свежим. Срок годности с момента приготовления не превышает 30 дней. Это связано с тем, что полученные после приготовления раствора активные ионы серебра постепенно переходят в связанное состояние, теряя свою активность

в качестве окислителей. В настоящее время подавляющее большинство аптек не имеют собственного производственного отдела, что существенно ограничивало применение достаточно эффективного препарата в клинической практике.

В 2013 г. была разработана и запатентована инновационная форма выпуска Протаргола – таблетка для приготовления раствора. Именно она входит в стандартизированный комплект для индивидуального приготовления 2%-ного раствора Протаргол. Способ приготовления 2%-ного раствора предельно прост и доступен каждому: во флакон вливают растворитель, входящий в комплект, добавляют таблетку Протаргол и взбалтывают до полного растворения (8–10 мин), после чего средство готово к применению.

Применение подобной формы Протаргола с активным веществом – протеинатом серебра 200 мг показано на всех стадиях развития клинической картины острой респираторной вирусной инфекции в качестве симптоматической терапии. Перед применением следует нанести небольшое количество средства на локтевой сгиб для выявления индивидуальной непереносимости его компонентов. Следует особенно отметить, что за полувековую практику применения раствора Протаргол не было зафиксировано случаев накопления серебра в организме и развития аргириоза. Противопоказаниями для применения Протаргола являются: беременность и период кормления грудью; индивидуальная непереносимость; аллергические реакции на компоненты лекарства (серебро и белки).


У пациентов с ОРВИ на стадии серозных и густых гнойных выделений перед применением Протаргола следует промыть полость носа изотоническим раствором морской воды, что способствует очищению слизистой оболочки полости носа, повышению двигательной активности ресничек, активизации репаративных процессов в клетках слизистой оболочки носа и нормализации функции ее желез.

При остром инфекционном рините детям младше 6 лет средство Протаргол назначают по 1–2 капли 3 раза в сутки, взрослым и детям старше 6 лет – по 2–3 капли 3 раза в сутки. У детей старше 6 лет и взрослых допустимо использование спрея (по 1 впрыску 3 раза в сутки). Длительность применения при остром процессе обычно составляет 7 дней, при хроническом рините – 14 и более дней. Протаргол хорошо сочетается с лекарственными препаратами, используемыми для комплексной терапии гриппа и ОРВИ [21].

Протаргол показан при профилактике респираторных вирусных инфекций в период эпидемиологического сезона, а также при изменении климатических условий (помещения с кондиционированием воздуха, и/или центральным отоплением), при загрязненном атмосферном воздухе.

Протаргол также может применяться в качестве антисептического средства для промывания полости носа и околоносовых пазух до и после оперативных вмешательств. Может быть использован для проведения гигиенических процедур полости носа у грудных детей.

Таким образом, большой положительный опыт применения препаратов серебра, подкрепленный многочисленными клиническими испытаниями, свидетельствует об их высокой эффективности и удовлетворительном профиле безопасности в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний

носа и верхних дыхательных путей у детей и взрослых. Появление средства, содержащего протеинат серебра в удобной и современной форме, расширило возможность эффективных методов местного этиотропного лечения острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационный бюллетень ВОЗ №310 (июль 2015 г.). ВОЗ. Банк данных Глобальной обсерватории здравоохранения. Available at: <http://www.who.int/gho/database/ru/>.
2. Банк документов. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Available at: <http://old.rosminzdrav.ru/docs>.
3. Крючко Т.А., Кушнерова Т.В., Остапенко В.П., Коленко И.А. Проблемные вопросы амбулаторного ведения детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Современная педиатрия*, 2014, 8(64): 65.
4. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей: практ. рук-во по диагностике и лечению инфекций респираторного тракта; пер. с англ. М.; СПб.: БИНОМ-Невский диалект, 2000.
5. Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов. *Вестн. оторинолар.*, 2000, 3: 60-64.
6. Жукова Л. Дифференциальный диагноз, лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций. *Врач*, 2010, 10: 2-6.
7. Кривопапов 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 клиничко-эпидемиологические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе. *Российская оториноларингология*, 2016, 80(1): 48-61.
8. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Власова Н.П. Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время. *Лечащий врач*, 2013, 1: 52.
9. Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Терапия антибиотик-ассоциированного дисбактериоза. *РМЖ*, 2006, 14(19): 1386-1389.
10. Trevors JT. Silver resistance and accumulation in bacteria. *Enzyme Microb Technol*, 1987, 9: 331-333.
11. Batareah KI. Anomaly and correlation of killing in the therapeutic properties of silver (I) chelation with glutamic and tartaric acids. *J Antimicrob Chemother*, 2004 Aug, 54(2): 546-548.
12. Wells TN, Scully P, Paravicini G, Proudfoot AE, Payton MA. Mechanism of irreversible inactivation of phosphomannose isomerases by silver ions and flomazine. *Biochemistry*, 1995, 34(24): 7896-903.
13. Савадян Э.Ш., Мельникова В.М., Беликов Г.П. Современные тенденции использования серебросодержащих антисептиков. *Антибиотики и химиотерапия*, 1989, 11(34): 874-878.
14. Каннер Е.В., Усенко Д.В., Максимов М.Л., Горелова Е.А. Современные подходы к терапии острого ринофарингита у детей. *РМЖ*, 2014, 21: 1541-1543.
15. Кульский П.А. Серебряная вода. К.: Наук. думка, 1987.
16. Григорьева Л.В. Санитарная бактериология и вирусология водоемов. М., Медицина, 1975.
17. Coward JE, Carr HS, Rosenkranz HS. Silver sulfadiazine: effect on the ultrastructure of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1973 May, 3(5): 621-624.
18. Wright JB, Lam K, Hansen D, Burrell RE. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. *Am J Infect Control*, 1999 Aug, 27(4): 344-350.
19. Щербак А.Б., Корчак Г.И., Сурмашева Е.В., Скороход И.М., Мищенко А.И. Препараты серебра: вчера, сегодня, завтра. *Фармацевт. журн.*, 2006, 5: 45-57.
20. Morrill K, May K, Leek D, Langland N, Jeane LD, Ventura J, Skubisz C, Scherer S, Lopez E, Crocker E, Peters R, Oertle J, Nguyen K, Just S, Orian M, Humphrey M, Payne D, Jacobs B, Waters R, Langland J. Spectrum of antimicrobial activity associated with ionic colloidal silver. *J Altern Complement Med*, 2013 Mar, 19(3): 224-31. doi: 10.1089/acm.2011.0681/.
21. Сичинава И.В. Протаргол в лечении риносинусита у детей. *РМЖ*, 2015, 23(14): 844-846.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru

Н.Л. КУНЕЛЬСКАЯ^{1,2}, д.м.н., профессор, Е.С. ЯНЮШКИНА¹, к.м.н., Е.В. БАЙБАКОВА¹, к.м.н., М.А. ЧУГУНОВА¹, к.м.н., М.В. ТАРДОВ¹, д.м.н., З.О. ЗАОЕВА¹, Г.Н. ИЗОТОВА¹, к.б.н.

¹ Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ГИНКГО ДВУЛОПАСТНОГО EGb 761 В РЕЖИМЕ МОНОТЕРАПИИ

НА СУБЪЕКТИВНЫЙ УШНОЙ ШУМ

Представлены результаты лечения препаратом Мемоплант в режиме монотерапии (120 мг 2 раза в день в течение 4 месяцев) на субъективный ушной шум и слуховую функцию у 40 человек. Всем пациентам в динамике проведено комплексное аудиологическое, неврологическое обследование, а также исследование психоэмоционального статуса. Установлено, что уже к 14-му дню исследования пациенты субъективно отмечали уменьшение интенсивности ушного шума. Достоверное улучшение переносимости ушного шума зафиксировано к 120-му дню исследования. Отмечено, что препарат Мемоплант влияет на психоэмоциональный статус пациентов (субъективно снижает тревожность и достоверно депрессивность к 60-му дню исследования). Побочных явлений выявлено не было.

Ключевые слова: субъективный ушной шум, шумометрия, тональная пороговая аудиометрия, тревожность, депрессивность.

N.L. KUNELSKAYA^{1,2}, MD, Prof., E.S. YANUSHKINA¹, PhD in medicine, E.V. BAYBAKOVA¹, PhD in medicine, M.A. CHUGUNOVA¹, PhD in medicine, M.V. TARDOV¹, MD, Z.O. ZAOEVA¹, G.N. ISOTOVA¹, PhD in biology

¹ Sverzhovsky Research and Clinical Institute of Otorhinolaryngology of the Moscow Health Department

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

INFLUENCE OF GINKGO BILOBA LEAF EXTRACT EGb 761 IN MONOTHERAPY ON SUBJECTIVE EAR NOISE

The results of treatment by Memoplant drug as monotherapy (120 mg, 2 times a day for 4 months) on the subjective ear noise and hearing function of 40 people are presented. Comprehensive audiological, neurological examination was conducted in the dynamics to all patients as well as the study of mental and emotional status. It is established that on Day 14 of the study, the patients subjectively reported a decrease in the intensity of ear noise. Significant improvement of tolerance to ear noise was recorded on Day 120 of the study. It was noted that the Memoplant effects the psychoemotional status of patients (subjectively reduces anxiety and depression significantly to Day 60 of the study). Side effects have not been identified.

Keywords: subjective ear noise, noise metry, tonal threshold audiometry, anxiety, depression.

Субъективный ушной шум (СУШ, тиннитус) – звуковое ощущение при отсутствии источника звука – актуальная междисциплинарная проблема. Распространенность СУШ в общей популяции составляет от 7 до 20% [1], при этом наиболее часто данный симптом встречается у лиц трудоспособного возраста [2].

В настоящее время патофизиология СУШ рассматривается как сбой в процессе обработки звуковой информации на разных уровнях слуховой системы с формированием новых нейронных связей. В данном процессе немаловажная роль уделяется отвечающей за эмоции лимбической, соматосенсорной и вегетативной нервной системе [3–5]. Доказано, что длительное существование СУШ в подавляющем большинстве случаев приводит к формированию депрессивных состояний [6, 7].

СУШ может встречаться как изолированный симптом или как симптом какого-либо заболевания (например, рассеянный склероз, анемия, новообразование). Наиболее часто жалобы на СУШ предъявляют пациенты с повышением порогов слуха по нейросенсорному типу, что позволяет в ряде случаев рассматривать его как фантомное звуковое восприятие при повреждении волосковых кле-

ток [4]. С этой точки зрения терапия, направленная на поддержание функционирования сохранных волосковых клеток внутреннего уха, улучшение реологических свойств крови, может играть немаловажную роль в терапии СУШ и профилактике его усиления.

Существует большой арсенал лекарственных средств, используемых при СУШ: вазоактивные, ноотропные, противосудорожные средства, транквилизаторы, антидепрессанты, миорелаксанты и др. [8, 9]. В то же время среди побочных эффектов многих из них отмечен ушной шум. В последние десятилетия в мире в терапии СУШ большие надежды возлагаются на оригинальный экстракт листьев гинкго двулопастного EGb 761, производимый немецкой компанией Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG [10–12]. Следуя необходимости внедрения передовых разработок, в 90-х годах прошлого столетия производитель усовершенствовал технологию производства готового препарата EGb 761, что позволило повысить концентрацию активных ингредиентов и увеличить дозировку препарата с 40 до 120 мг в одной таблетке.

Цель нашей работы заключалась в изучении влияния препарата Мемоплант (гинкго двулопастного листьев экс-

тракт сухой EGb 761, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Германия) в режиме монотерапии (120 мг 2 раза в день в течение 4 месяцев) на СУШ и слуховую функцию.

В соответствии с целью исследования нами за период с января 2016 г. по октябрь 2016 г. на базе сурдологического отдела ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ проведено обследование и лечение 45 пациентов с хроническим СУШ и нейросенсорной тугоухостью разной этиологии.

Наиболее часто жалобы на СУШ предъявляют пациенты с повышением порогов слуха по нейросенсорному типу, что позволяет в ряде случаев рассматривать его как фантомное звуковое восприятие при повреждении волосковых клеток

Длительность заболевания составила от 4 до 10 лет ($6,7 \pm 2,42$). Возраст больных составил от 32 до 66 лет ($53,5 \pm 1,58$), лиц женского пола было 29 человек, мужского – 16.

Основными критериями включения больных в исследование были: 1) возраст больных от 18 до 70 лет, 2) наличие у больного жалоб на СУШ, 3) согласие пациента на участие в клиническом исследовании, 4) способность пациента к адекватному сотрудничеству. Наличие в анамнезе глюкозо-галактозной мальабсорбции, дефицита лактазы, пониженной свертываемости крови, индивидуальной непереносимости активного вещества и вспомогательных компонентов препарата Мемоплант, а также необходимость приема непрямых антикоагулянтов, заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, беременность и лактация, острое нарушение гемодинамики служили основанием для исключения пациентов из исследования. Усиление ушного шума, ухудшение слуха на фоне монотерапии препаратом Мемоплант, необходимость комплексной терапии, некомплаентность пациентов также служили критерием для исключения данной категории пациентов из проводимого исследования.

Всем больным мы провели комплексное обследование, включающее оториноларингологическое, аудиологическое, отоневрологическое, неврологическое с исследованием сосудов головного мозга, магнитно-резонансную томографию головного мозга, а также исследование психоэмоционального статуса.

Оториноларингологическое исследование включало сбор жалоб, анализ анамнеза заболевания и жизни, а также осмотр ЛОР-органов (передняя и задняя риноскопия, отоскопия, мезо- и гипофарингоскопия, непрямая ларингоскопия, отоскопия; диагностический и терапевтический ЛОР-комбайн BASIC PLUS, производитель HAPPERSBERGER OTOPRONT, Германия). Всем больным проводили отомикроскопию при помощи операционного микроскопа (исследовательский и операционный микроскоп SPECTRA 500, производитель MOELLER-WEDEL

ГМВН, Германия) с 8- и 16-кратным увеличением (0, 14, 30, 60, 120-й дни исследования).

При исследовании изучали следующие показатели:

1. Субъективная оценка ушного шума в баллах по шкалам Tinnitus Handicap Inventory (THI) в динамике (0, 14, 30, 60, 120-й дни исследования).
2. Результаты субъективных и объективных методов исследования состояния слухового анализатора: речевое (шепотная и разговорная речь) и камертональное (камертоны C_{128} , C_{512} ; пробы Вебера, Ринне, Федеричи, Бинга) исследование; тональная пороговая аудиометрия, шумометрия («метод сравнения»), Si-Si-тест (аудиометр GSI-61, Grason-Stadler, Inc. (США)), определение слуховой чувствительности к ультразвуку по методике Б.М. Сагаловича и К.П. Покрываловой (ультразвуковой аудиометр «Эхотест-02», производитель «Гиперион», Россия), акустическая импедансометрия (аудиометр импедансный AT-235, Interacoustics, Дания) (0-й, 120-й дни исследования).
3. Оценка неврологического статуса пациентов: интенсивность головных болей, патология черепной иннервации, пирамидные знаки, мозжечковые знаки, эмоциональные расстройства, нарушение памяти, нарушение сна (0, 30, 120-й дни исследования).
4. Линейная скорость кровотока в яремных венах, венах Розенталя и Галена при дуплексном исследовании кровотока в яремных венах и венозных стволах головного мозга (0, 30, 120-й дни исследования) (ультразвуковой сканер CX50, Philips, Нидерланды).
5. Психоэмоциональный статус пациента – тревожность, депрессивность по шкалам Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (0, 14, 30, 60, 120-й дни исследования).
6. Выявление и регистрация побочных эффектов препарата (0, 14, 30, 60, 120-й дни исследования).

Пять пациентов исключены из исследования: одна – в связи с субъективным усилением ушного шума к 30-му дню исследования (при стабильных порогах слуха и данных шумометрии); четверо – в связи с некомплаентностью к 14, 30 и 60-му дню исследования соответственно. В связи с вышесказанным мы представляем *результаты* обследования и лечения 40 больных.

В настоящее время патофизиология СУШ рассматривается как сбой в процессе обработки звуковой информации на разных уровнях слуховой системы с формированием новых нейронных связей

Все 40 пациентов на момент начала исследования предъявляли жалобы на постоянный или периодический ушной шум. При этом на момент начала исследования при шумометрии субъективный ушной шум диагностирован у 38 пациентов, при этом у 2 пациентов субъективный ушной шум присутствовал в обоих ушах: низкочастотный в 12 случаях, среднечастотный – в 18 случаях, высокочастотный – в 10 случаях. Интенсивность субъективного

ушного шума в среднем составила +5 дБ над порогом слуха. Анализ субъективной оценки ушного шума в баллах по шкале Tinnitus Handicap Inventory в динамике в течение 4 месяцев у пациентов, участвующих в исследовании, представлен в *таблице 1*.

Таблица 1. Анализ субъективной оценки ушного шума в баллах по шкале Tinnitus Handicap Inventory

День исследования	Общее количество баллов
0	54,6 ± 4,29
14	51,6 ± 4,81
30	51,4 ± 4,36
60	50,6 ± 4,98
120	42,5 ± 4,06

На основании данных, представленных в *таблице 1*, можно сделать вывод о положительном влиянии препарата Мемоплант на субъективный ушной шум. В частности, уже к 14-му дню исследования пациенты отмечали уменьшение интенсивности ушного шума, однако достоверно улучшение переносимости ушного шума пациентами зафиксировано к 120-му дню исследования ($t > 2$). При этом если на момент начала исследования субъективный ушной шум при шумометрии зафиксирован у 38 пациентов, то на 120-й день исследования – у 26 пациентов, из них в 6 случаях мы отметили уменьшение интенсивности ушного шума на 10–15 дБ, в 4 случаях изменение частоты ушного шума на более низкий комфортный звук.

Слух по данным тональной пороговой аудиометрии на фоне лечения Мемоплантом не изменялся, однако большинство пациентов (29 человек – 72,5%) к 60-му дню исследования отметили улучшение разборчивости речи

На основании комплексного аудиологического исследования у всех больных нами выявлено снижение слуха по нейросенсорному типу (с учетом возрастных изменений порогов слуха). Правостороннее поражение слухового анализатора диагностировано в 8 случаях, левосторон-

нее – в 8 случаях, двустороннее – в 24 случаях. Нейросенсорная тугоухость I степени диагностирована нами в 10 случаях, II степени – в 12 случаях, III степени – в 21 случае, IV степени – в 4 случаях, низкочастотная тугоухость – в 9 случаях, высокочастотная – в 5 случаях, минимальные изменения порогов слуха (на лучшеслышащее ухо) – в 3 случаях. Слух по данным тональной пороговой аудиометрии на фоне лечения Мемоплантом не изменялся, однако большинство пациентов (29 человек – 72,5%) к 60-му дню исследования отметили улучшение разборчивости речи.

Изменений в неврологическом статусе пациентов в динамике не выявлено. Также не выявлено изменений в линейной скорости кровотока в яремных венах, венах Розенталя и Галена при дуплексном исследовании кровотока (на момент начала исследования и в динамике линейная скорость кровотока в яремных венах, венах Розенталя и Галена соответствовала норме). Данные по кровотоку представлены в *таблице 2*.

Оценка тревожности и депрессивности по шкалам Hospital Anxiety and Depression Scale представлена в *таблице 3*.

Таблица 3. Тревожность и депрессивность по шкалам Hospital Anxiety and Depression Scale

День исследования	Тревожность, число баллов	Депрессивность, число баллов
0	8,6 ± 0,74	6,9 ± 0,28
14	8,1 ± 0,26	6,7 ± 0,34
30	8,4 ± 0,87	6,6 ± 0,33
60	8,1 ± 0,64	6,1 ± 0,24
120	7,8 ± 0,68	6,1 ± 0,23

Согласно данным, представленным в *таблице 3*, тревожность на фоне применения препарата Мемоплант в динамике у пациентов с СУШ к концу исследования (120-й день) снижается, но недостоверно ($t < 2$); депрессивность достоверно уменьшается к 60-му дню исследования ($t > 2$) и сохраняется таковой до конца исследования.

Мы не отметили никаких побочных эффектов при использовании препарата Мемоплант в течение 4 месяцев у обследованных больных СУШ.

Таблица 2. Линейная скорость кровотока в яремных венах, венах Розенталя и Галена (ЛСК – линейная скорость кровотока)

День исследования	ЛСК в яремной вене справа	ЛСК в яремной вене слева	ЛСК в вене Розенталя справа	ЛСК в вене Розенталя слева	ЛСК в вене Галена
0	10,26 ± 0,37	10,68 ± 0,23	12,67 ± 0,49	13,11 ± 0,39	17,82 ± 0,55
30	10,87 ± 0,39	10,89 ± 0,35	12,83 ± 0,42	12,89 ± 0,26	17,24 ± 0,59
120	10,21 ± 0,35	9,97 ± 0,35	13,26 ± 0,35	13,21 ± 0,35	18,21 ± 0,35

Таким образом, по результатам динамического комплексного обследования больных СУШ на фоне нейросенсорной тугоухости при монотерапии препаратом Мемоплант по 120 мг 2 раза в день рег ос отмечены следующие изменения: 1) улучшение субъективной переносимости ушного шума к 14-му дню применения препарата, 2) улучшение разборчивости речи к 60-му дню исследования, 3) уменьшение депрессивности к 60-му дню исследования.

Препарат Мемоплант в режиме монотерапии 120 мг 2 раза в день в течение 4 месяцев является эффективным и безопасным лекарственным средством при субъективном ушном шуме как симптоме хронической нейросенсорной тугоухости

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Препарат Мемоплант в режиме монотерапии 120 мг 2 раза в день в течение 4 месяцев является эффективным и безопасным лекарственным средством при субъективном ушном шуме как симптоме хронической нейросенсорной тугоухости.

2. Препарат Мемоплант в режиме монотерапии 120 мг 2 раза в день при применении его в течение 4 месяцев влияет на психоэмоциональный статус пациента (субъективно снижает тревожность и достоверно депрессивность).



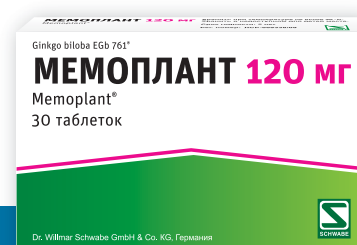
ЛИТЕРАТУРА

- Hoffman HJ, Reed GW. Epidemiology of tinnitus. In: Snow J.B. Tinnitus: Theory and Management. Hamilton, Ontario: BC Decker. 2004: 16-41.
- Adjajian P, Sereda M, Hall DA. The mechanisms of tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging. *Hear Res*, 2009, 253: 15-31.
- Jastreboff P.A. A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implication. *British Journal of audiology*, 1993, 27(1): 11.
- Jastreboff PJ. Phantom auditor perception (tinnitus), mechanisms of generation and perception. *Neurosci. Res.*, 1990, 8: 221-254.
- Møller AR, Langguth B, Ridder DD, Kleinjung T. Textbook of tinnitus. Springer. New York. 2011: 785.
- Krog NH, Engdahl B, Tambs K. The association between tinnitus and mental health in a general population sample: results from the HUNT Study. *J Psychom Res*, 2003, 6: 289-298.
- Резакова Н.В. Взаимосвязь субъективного ушного шума и головокружений с психоэмоциональными нарушениями: дис. ... канд. мед. наук. М., 2015.
- Гуненков А.В., Косяков С.Я. Субъективный ушной шум. Современные представления о лечении. *Вестн. оторинолар.*, 2014, 3: 72-75.
- Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Полякова Т.С. Лечение острой нейросенсорной тугоухости. *Вестн. оторинолар.*, 2006, 3: 45-48.
- Morgenstern C, Biermann E. The efficacy of Ginkgo biloba Special Extract EG 761 in patients with tinnitus. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2002, 40: 188-197.
- Moeller CK, Kurt S, Scheich H, Schulze H. Improvement of auditory discrimination learning by Ginkgo biloba extract EG 761. *Neuroscience Letters*, 2009, 463(3): 219-222.
- Von Boetticher A. Ginkgo biloba extract in the treatment of tinnitus: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2011, 7: 441-447.



МЕМОПЛАНТ

УЛУЧШАЕТ НЕЙРОТРАНСМИССИЮ



- ▶ Снижает уровень ушного шума
- ▶ Уменьшает тяжесть тиннитуса
- ▶ Способствует улучшению слуха



EGb 761®

Представительство командитного товарищества
«Доктор Вильмар Швабе ГмбХ & Ко. КГ»
119435, Москва, Большой Саввинский пер, д.12, стр.16
Тел.: +7 (495) 665-16-92/93
Факс: +7 (495) 665-16-94
www.schwabe.ru

РЕКЛАМА

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

В статье представлены данные о практической эффективности препарата умкалор на основе экстракта пеларгонии сидонидной, в частности его антибактериальная активность. Приводятся данные мировой литературы, посвященные опыту применения экстракта пеларгонии в лечении острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, а также разбор клинического случая.

Ключевые слова: острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, пеларгония, умкалор.

S.V. MOROZOVA, MD, Prof., L.A. TOPORKOVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

THE PRACTICAL EFFECTIVENESS OF HERBAL THERAPY OF INFECTIOUS-INFLAMMATORY DISEASES OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT

This article presents a practical effectiveness of the drug Umckalor (*Pelargonium sidoides*), its antibacterial activity. Provides data of world literature on the experience of the use of pelargonium extract in the treatment of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract, and case report.

Keywords: acute inflammation diseases of upper respiratorium tract, pelargonium, umkalor.

Острые воспалительные заболевания ЛОР-органов на сегодняшний день имеют значительный удельный вес в структуре общей заболеваемости, при этом показатель распространенности в мировой популяции составляет 6–8 человек на 1000 населения в осенне-зимний период и 2–3 на 1 000 населения в летний период [1].

Острый тонзиллофарингит является одним из самых часто встречающихся заболеваний верхних отделов дыхательных путей у взрослых и детей. Превалирующим этиологическим фактором являются респираторные вирусы, реже – энтеровирусы (Коксаки В), вирус Эпштейна – Барр [1, 2]. Среди бактериальных возбудителей первостепенным считается бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*), стрептококки групп С и G, *Streptococcus pneumoniae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, анаэробы, *Mycoplasma pneumonia* и *Chlamydia pneumonia* [3–5]. Еще более редкие бактериальные возбудители острых тонзиллитов – спирохеты (ангина Симановского – Плаута – Венсана).

Острый средний отит также является крайне важной проблемой и занимает до 20% в структуре оториноларингологической заболеваемости. По статистическим данным, практически каждый второй ребенок на первом году жизни имел хотя бы один эпизод острого среднего отита, 71% детей до трех лет перенесли острый средний отит [6]. Основными микроорганизмами, вызывающими острый средний отит, являются: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*. До 10% острых средних отитов имеют вирусную этиологию.

Острые риносинуситы составляют примерно 50% в структуре оториноларингологической заболеваемости.

Часто риносинуситы протекают как осложнения ОРВИ, сопровождаются временной утратой трудоспособности и необходимостью стационарного лечения. Примерно треть пациентов ЛОР-стационара – это пациенты с острым риносинуситом [7].

Согласно EPOS-2012, принято выделять вирусный, поствирусный и бактериальный риносинусит. Чаще всего в качестве бактериальных агентов выступают *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp, *Escherichia coli* и ряд других патогенных и условно-патогенных штаммов бактерий. Причиной острых вирусных риносинуситов часто являются вирус гриппа А, вирус гриппа H1N1, вирус парагриппа, респираторный синцитиальный вирус (РСВ), риновирус, вирус Коксаки, аденовирус и другие [8]. До 98% всех острых риносинуситов вызвано вирусами. Вирусный риносинусит чаще протекает в катаральной форме и характеризуется слизистыми выделениями из носа, для бактериального синусита типично слизисто-гнойное отделяемое.

Крайне актуальна проблема терапии острых риносинуситов. При бактериальных риносинуситах, в соответствии с критериями тяжести течения заболевания, широко используется антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия, однако при этом все чаще встает вопрос о резистентности микроорганизмов. По рекомендациям EPOS-2012, если форма риносинусита легкая, она не требует назначения системных антибиотиков. Выбор антибактериального препарата облегчает введение понятий первой, второй и третьей линии терапии. Кроме того, самого пристального внимания заслуживает возможность аллергической реакции пациента

на препарат, в том числе формирование перекрестной аллергии, а также выраженность побочных эффектов от антибиотиков, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (антибиотикоассоциированная диарея) [9].

Все вышеперечисленное диктует необходимость дальнейшего поиска рациональных препаратов для эффективного безопасного лечения острых инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. В настоящее время существенно возросло внимание практических врачей, в т. ч. оториноларингологов, к фитотерапии, представляющей собой метод лечения различных заболеваний человека, основанный на использовании лекарственных растений и комплексных препаратов из них. Фитопрепараты – это лекарственные средства, получаемые исключительно из растительного сырья, трав, целого растения или экстракта из него и применяемые для лечения. Эти термины были предложены французским врачом Анри Леклерком (*фр.* Henri Leclerc, 1870–1955). Особенностью фитопрепаратов является то, что при переработке сырья (лекарственных растений) для их получения целью является сохранение всего комплекса активных веществ, а не выделение одного [10].

Фитотерапия отличается своей безопасностью, в большинстве случаев ее можно применять у детей и беременных женщин. К положительным сторонам применения фитопрепаратов можно отнести и высокий уровень комплаентности со стороны пациентов. Так, в Бийске в 2007 г. было проведено анкетирование родителей и учащихся кадетской школы. Было опрошено 200 человек: 100 учащихся и 100 родителей. 74% родителей и 85% детей ответило, что сочетают одновременно лечение медикаментами и травами; 20% родителей и 12% детей выбирают лечение лекарственными растениями, и только 6% родителей и 3% детей предпочитают медикаментозные средства [11].

Также важно подчеркнуть, что сегодня применение фитотерапии стало более удобным, т. к. отпала необходимость самостоятельного приготовления отвара, настоек и т. д. В настоящее время в аптеках представлен широкий спектр фитопрепаратов в жидких и таблетированных формах.

Современным представителем фитопрепаратов с активным антимикробным и муколитическим действием является препарат умкалор, который представляет собой раствор для приема внутрь в виде прозрачной или слегка опалесцирующей жидкости от светло-коричневого до красновато-коричневого цвета. Взрослым и детям старше 12 лет умкалор назначают по 20–30 капель 3 р/сут, детям в возрасте от 6 до 12 лет – по 10–20 капель 3 р/сут, детям от 1 года до 6 лет – по 5–10 капель 3 р/сут.

Основа препарата умкалор – жидкий экстракт из корней пеларгонии сидовидной EPs 7630 – вид южноафриканского рода пеларгонии (*лат.* *Pelargonium*) семейства гераниевых (*лат.* *Geraniaceae*). Лечебные свойства пеларгонии сидовидной обусловлены высокой концентрацией активных действующих веществ: флавоноидов, кумаринов, органических кислот. Кумарины способны оказывать противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, обладают хорошо выраженным антибактериальным воздействием в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая

Streptococcus (pneumoniae u haemolytic), *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *E. coli*; *Mycobacterium tuberculosis*. Флавоноиды оказывают противовирусное, противовоспалительное, противоаллергическое и антиоксидантное действие, имеют бактериостатическую активность по отношению к антибиотико-резистентным бактериям. Фенолокислоты содействуют выработке интерферона, защищающего неинфицированные клетки от вируса; танины также обладают антибактериальным действием и могут связывать бактериальные токсины. Уникальное сочетание широкого спектра растительных соединений в экстракте из корней пеларгонии сидовидной способствует усилению их фармакологических свойств, и в комплексе эти вещества могут эффективно воздействовать практически на любые острые вирусно-респираторные инфекции. Кроме того, препараты пеларгонии обладают антибактериальным действием, что способствует предупреждению развития бактериальных осложнений [12].

В 2003 г. врачами из Германии, Мексики и Украины проводилось двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое было включено 143 ребенка от 6 до 10 лет с тонзиллофарингитом, вызванным бета-гемолитическим стрептококком. Все дети имели 8 или более баллов по шкале тяжести острых тонзиллофарингитов, и давность симптомов не более 48 часов. В основной группе, в которую вошло 143 ребенка, использовали препарат пеларгонии, в группе контроля, в которую вошли 70 детей, использовали плацебо. В 95% по результатам исследования было выявлено статистически значимое различие результатов лечения в пользу основной группы, в которой улучшение наступало быстрее. Дополнительной рекомендацией авторов было назначение экстракта пеларгонии в течение первых двух суток от начала развития тонзиллофарингита [13].

Оториноларингологами из Швейцарии, Бельгии и Германии в 2009 г. было проведено двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняло участие 103 пациента с острым риносинуситом бактериальной природы. У всех пациентов диагноз был подтвержден рентгенологически, а также проводилась оценка степени тяжести острого риносинусита по специализированной шкале. В исследование были включены пациенты с острым риносинуситом, соответствовавшим 12 и более баллам по 24-балльной шкале. Основной группе пациентов был назначен экстракт пеларгонии в количестве 60 капель 3 раза в день, контрольная группа пациентов получала плацебо. Максимальный срок лечения составлял 22 дня с промежуточной оценкой результатов на 7-й день терапии. При промежуточной оценке в группе, получавшей в качестве основной терапии экстракт пеларгонии, наблюдалось снижение количества баллов по шкале тяжести течения синуситов на 5,5 против 2,5 в группе плацебо. Таким образом, разница между двумя группами составила 3 балла. Данный результат полностью коррелировал с данными осмотра, рентгенологической картины и другими клинико-лабораторными показателями. Таким образом, был сделан вывод об антибактериальных свойствах

пеларгонии в качестве базисного препарата при лечении острого риносинусита [14].

В 2010 г. в Турции прицельно изучали антибактериальную активность пеларгонии. Для этого брались мазки со слизистой оболочки глотки пациентов с острыми тонзиллофарингитами или с любыми другими инфекциями верхних отделов дыхательных путей. Оценивалась антибактериальная активность пеларгонии на бактериях вида *Streptococci*, *Staphylococci*, *Neisseria*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenza*. В результате антибактериальный эффект был обнаружен в отношении микроорганизмов вида *Streptococci* (*Pneumococcus*), *Staphylococci*, *Neisseria*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenza*. Исследователи пришли к выводу, что препарат может применяться в качестве терапии острых бактериальных инфекций верхних дыхательных путей, однако не стоит отдавать ему предпочтение в случаях, требующих использования традиционных антибактериальных препаратов [15].

Противовирусное действие препарата изучалось в Люксембурге, где была выявлена противовирусная активность экстракта пеларгонии на вирус А H1N1 и – в меньшей степени – А H2N3. Пеларгония ослабляла гемагглютинацию вируса и активность нейраминидазы. В ходе исследования также было отмечено, что экстракт пеларгонии не обладает прямым вируцидным действием и в лабораторных условиях при его применении не наблюдается развития резистентности [16].

Нами накоплен достаточный опыт применения препарата умкалор в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, и его эффективность может быть продемонстрирована на примере клинического случая.

Пациентка К., 25 лет, обратилась в ЛОР-клинику Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на заложенность носа, выделения из носа слизисто-гнойного характера, головную боль и повышение температуры тела до 37,5 °С. Болея в течение трех дней, заболела остро после переохлаждения. Самостоятельно лечилась сосудосуживающими каплями без существенного положительного эффекта. При осмотре: общее состояние удовлетворитель-

ное, АД 115 и 75 мм рт. ст., ЧСС 70/мин. Температура тела 37,2 °С. При передней риноскопии: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, инфильтрирована. Перегородка носа расположена по средней линии. Носовые ходы сужены за счет инфильтрации слизистой оболочки, в носовых ходах – умеренное количество слизисто-гнойного отделяемого. Нижние носовые раковины увеличены, при анемизации сокращаются достаточно. По данным конусно-лучевой компьютерной томографии околоносовых пазух отмечается снижение пневматизации правой и левой верхнечелюстной пазухи, а также клеток решетчатого лабиринта. Пациентке поставлен диагноз: острый полисинусит, рекомендовано: анемизация полости носа 2 раза в день, интраназально – топические глюкокортикостероиды по 2 дозы в обе половины носа 2 раза в день, ингаляции с N-ацетилцистеином 2 раза в сутки, препарат умкалор 20 капель 3 р/сут. Пациентке проводился ежедневный осмотр с анализом жалоб и динамики клинической картины. На третий день терапии отметила улучшение общего состояния, уменьшение заложенности носа и слизисто-гнойных выделений из полости носа, отсутствие головной боли. При осмотре: общее состояние удовлетворительное, АД 120 и 80 мм рт. ст., ЧСС 66/мин, t = 36,7 °С. При передней риноскопии: слизистая оболочка полости носа незначительно гиперемирована, умеренно отечна. Перегородка носа по средней линии. Носовые ходы несколько сужены за счет отека слизистой оболочки, в носовых ходах отделяемого нет. Нижние носовые раковины увеличены, при анемизации сокращаются достаточно. На седьмой день лечения пациентка жалоб не предъявляла, при осмотре данных за острую патологию верхних дыхательных путей обнаружено не было.

Таким образом, фитотерапия имеет несомненную практическую значимость при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей. Эффективность и безопасность применения препарата умкалор в оториноларингологической практике способствует повышению приверженности пациентов к проводимой терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T, ESCMID Sore Throat Guideline Group, Guideline for the management of acute sore throat. *Clinical Microbiology and Infection*, 2012, 18(1): 1-28. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x
- Овчинников А.Ю. Острый и хронический фарингит. *Вестник оториноларингологии*, 1991, 4: 8-10.
- Bisno AL. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 2002, 35(2): 113-25. doi 10.1097/00019048-200205000-00013.
- Рязанцев С.Б., Гаращенко Т.А., Карнеева О.В., Поляков Д.П., Свистушкин В.М., Кириченко И.М. Клинические рекомендации. Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. М., 2014. 22 с.
- Сидоренко С.В., Гучев И.А. Тонзиллофарингит: вопросы диагностики и антибактериальной терапии. *Consilium medicum*, 2004, 6(4).
- Teale DN, Klein JO, Rosner B et al. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston. *Journal of Infectious Diseases*, 1989, 160: 83-94. doi 10.1093/infdis/160.1.83.
- Пальчун В.Т. Оториноларингология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-медиа. 2009: 459-460.
- Свистушкин В.М., Славский А.Н., Пшонкина Д.М. Бактериофаги в комплексном лечении острого бактериального риносинусита. *РМЖ*, 2014, 26: 19-25.
- Анготова И.Б., Пискунов С.Я., Пискунов Г.З., Козулина М.А. Современная антибиотикотерапия в оториноларингологии. Медицинское Информационное агентство. 2014: 16-19.
- Барштейн В.Ю. История фитотерапии в памятниках материальной культуры. Античность и раннее средневековье. Медицина. 2011: 13.
- Мелентьев И. Фитотерапия и фитопрофилактика как средство укрепления здоровья. МОУ «Кадетская школа».
- Лекарственные травы lektrava.ru. Ссылка активна на 31.01.17.
- Bereznoy VV, Riley DS, Wassmer Gt, Heger M. Efficacy of extract of Pelargonium sidoides in children with acute non-group A beta-hemolytic Streptococcus tonsillopharyngitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alternative therapies in health and medicine*, 2003 September, 9(5): 68-79.
- Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from Pelargonium sidoides EPs 7630: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*, 2009, 47: 51-58.
- Uslu H, Yoruk O, Ayyildiz A, Aktan B. Antibacterial spectrum of umckaloabo (Pelargonium sidoides) on upper airway infection agents. *European Journal of General Medicine*, 2009, 6(4): 245-248.
- Theisen LL, Muller CP. EPs 7630 (Umckaloabo®), an extract from Pelargonium sidoides roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Research*, 2012, 94(2): 147-156.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий государственные реестры Армении, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции, официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ОСОБЕННОСТИ ТОПИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

В статье рассматривается тактика ведения пациентов с острым средним отитом (ОСО). Особое внимание уделено комплексному подходу в лечении (этиотропному, патогенетическому и симптоматическому), своевременному и обоснованному назначению антибиотикотерапии, роли топических лекарственных средств (ЛС) в зависимости от стадии заболевания. Приводится обзор клинических исследований эффективности применения комплексного препарата с анальгезирующим действием на основе гидрохлорид лидокаина и феназона на доперфоративной стадии отита.

Ключевые слова: острый средний отит, топические лекарственные средства, антибактериальная терапия, эффективность.

K.V. EREMEEVA, PhD in medicine, BUDEIKINA L.S.

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

SPECIFICS OF THE LOCAL TREATMENT OF ACUTE OTITIS MEDIA.

The article considers the management of patients with acute otitis media. Special attention is given to an integrated approach of the treatment (etiologic, pathogenic and symptomatic). The article focus on timely and reliable antibiotic therapy, the role of local medicines, depending on the stage of the disease. The paper consists a review of clinical studies on the effectiveness of a complex drug (containing lidocaine hydrochloride and phenazone) in acute otitis media without perforation.

Keywords: acuteotitismedia, topicalmedication, Otipaks, antibiotic therapy, effectiveness.

Такие симптомы, как боль в ухе, повышение температуры тела, снижение слуха (у детей это может быть возбуждение, рвота, понос), говорят об остро развившемся воспалении среднего уха [1], которое не ограничивается барабанной полостью, а вовлекает в процесс слуховую трубу и ячейки сосцевидного отростка.

В структуре оториноларингологической патологии доля острых воспалительных заболеваний среднего уха составляет до 20% [2]. Это заболевание является одним из самых распространенных патологий детского возраста: 71% детей до трех лет перенесли острый средний отит [3]. По данным литературы, практически каждый второй ребенок на первом году жизни имел хотя бы один эпизод ОСО [4], что зачастую приводит к нарушению слуха вплоть до глухоты, а следовательно, и к расстройству развития речи ребенка [5]. Причиной развития нейросенсорной тугоухости у взрослых в 25,5% случаев является перенесенный ранее ОСО. Основным по частоте осложнением острого среднего отита является острый мастоидит, другими, не менее грозными, – синус тромбоз, отогенный менингит, лабиринтит, паралич лицевого нерва, абсцесс мозга [6].

Таким образом, проблема ОСО сохраняет свою актуальность и социальную значимость до настоящего времени.

Обычно употребляемые термины «простой», или «катаральный» (неперфоративный), средний отит и «гнойный» (перфоративный) средний отит отражают не отдельные формы острого отита, а лишь стадии этого заболевания. Однако с практической точки зрения разделение ОСО на доперфоративную стадию (острый катаральный отит) и стадию перфоративную (острый гнойный отит) очень важно, так как лечение при них имеет свои особенности.

Основными возбудителями ОСО являются: пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) и гемофильная палочка (*Haemophilus influenza*), которые суммарно составляют примерно 60% бактериальных возбудителей заболевания. Реже высеваются *Moraxella catarrhalis* (3–10%), *Strepto-*

coccus pyogenes (2–10%), *Staphylococcus aureus* (1–5%), значительно реже вирусы (около 10%). Около 20% посевов из барабанной полости оказываются стерильными.

Следует помнить, что заболевания среднего уха редко бывают первичными, важную роль в их развитии играет дисфункция слуховой трубы.

Диагностика основывается на жалобах пациентов, данных анамнеза, отоскопии, рентгенологических и аудиологических исследований. К отоскопическим признакам рассматриваемой патологии относится гиперемия, утолщение, выбухание и неподвижность барабанной перепонки, перфорация и наличие отделяемого в слуховом проходе.

Лечение ОСО подразумевает комплексный подход (табл. 1), влияющий на все звенья патологического процесса: эрадикация возбудителя (системная и/или местная антибактериальная терапия); восстановление функции слуховой трубы (разгрузочная – интраназальная терапия); купирование симптомов заболевания (в первую очередь болевого синдрома).

ОСО является патологией, при которой наиболее часто необоснованно назначают антибиотики из-за боязни развития внутричерепных осложнений. Однако следует иметь в виду, что при неосложненном течении этого заболевания 80–90% детей выздоравливают и без антибактериальной терапии.

Отечественные и ряд зарубежных рекомендательных документов указывают на обязательное назначение антибиотиков во всех случаях ОСО детям младше 2 лет, пациентам с иммунодефицитными состояниями, при затянувшихся и рецидивирующих средних отитах.

В феврале 2013 г. Американская академия педиатрии (AAP) и Американская академия семейной медицины (AAFP) опубликовали обновленные рекомендации для диагностики и лечения ОСО у детей от 6 месяцев до 12 лет (табл. 2). В отличие от предшествующих рекомендаций последняя их версия исключает детей в возрасте до 6

Таблица 1. Уровень доказательности терапии при лечении ОСО. Данные российских клинических рекомендаций

Терапия	Уровень доказательности	Стадия заболевания
Топические антибиотики (АБ)		Доперфоративная (уровень доказательности IV) Перфоративная*
Системные АБ	I	Доперфоративная Перфоративная Репарации
Топические стероиды (ИнГКС)	I	Доперфоративная Перфоративная Репарации
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)	I	Доперфоративная Перфоративная Репарации
Деконгестанты	II	Доперфоративная Перфоративная
Топические анальгетики	II	Доперфоративная
Секретолитики	III	Доперфоративная Перфоративная Репарации
Парацентез	III	Доперфоративная Перфоративная**

* Исключая антибиотики аминогликозидного ряда. – ** При закрытии перфорации, недостаточность отверстия для оттока.

месяцев, также значение приобрела локализация ОСО (одно- или двусторонний) и наличие гноетечения из уха [7].

Стартовым антибактериальным препаратом для лечения неосложненного ОСО является амоксициллин в случае отсутствия анамнеза его применения в течение последних 30 дней, сопутствующего гнойного конъюнктивита (как фактора риска гемофильной инфекции) и указаний на аллергию к пенициллинам [8]. Назначение защищенных форм амоксициллина (амоксициллин/клавуланат) оправданно в случае повторного назначения аминопенициллинов в течение 1 мес.; при наличии сопутствующего гнойного конъюнктивита и рецидивирующего ОСО (3 и более отдельных эпизодов ОСО за период 6 мес. или 4 и более в течение 1 года и как минимум 1 эпизодом за последние полгода), резистентного к амоксициллину, а также подтвержденной гемофильной этиологии заболевания.

Низкая распространенность резистентных пневмококков к пенициллину в России [9] позволяет в качестве стартовой стратегии антибактериальной терапии рассматривать стандартные дозы амоксициллина и амоксицил-

лина/клавуланата (45 мг/кг/сут), сохраняя высокодозную терапию на позиции второй линии.

В качестве препарата второго ряда при неэффективности стартовой терапии незащищенным амоксициллином в течение 48–72 ч также рекомендуют использовать амоксициллин/клавуланат в/в в дозе 90 мг/кг/сут или цефтриаксон в/в или в/м в дозе 50 мг/кг/сут. Как альтернатива в зарубежных рекомендациях предлагается сочетание цефалоспоринов III поколения и клиндамицина в дозе 30–40 мг/кг/сут, что подвергается сомнению в отечественных документах в связи с высокой частотой побочных эффектов линкозамидов. Монотерапия пероральными цефалоспоринов III может быть обоснована при верификации инфекции, вызванной *H. influenzae*.

При наличии IgE-опосредованных аллергических реакций на пенициллины в анамнезе рекомендованы цефтриаксон в/в или в/м в дозе 50 мг/кг/сут или цефуроксим/аксетил внутрь – 30 мг/кг/сут (указаны лишь препараты, зарегистрированные в РФ). Это связано, с одной стороны, с ростом резистентности актуальных возбудителей к препаратам макролидного ряда (ранее рекомендовались при аллергии к пенициллинам), с другой – с получением убедительных доказательств крайне низкой вероятности перекрестной аллергии между аминопенициллинами и цефалоспоринов II–III поколений [10].

Причинами неэффективности антибиотикотерапии при ОСО могут быть следующие факторы: неадекватная дозировка антибиотика, недостаточная всасываемость, плохая комплаентность, низкая концентрация препарата в очаге воспаления.

Не следует пренебрегать и топическими антибактериальными лекарственными средствами. Однако их действие возможно только непосредственно в очаге воспаления, т. е. в перфоративную стадию. Данные по изучению проницаемости мембран улитки в экспериментах на животных доказывают возможность ототоксического действия аминогликозидов на внутреннее ухо при транстимпанальном введении. По этой причине от применения препаратов, содержащих аминогликозиды, при наличии перфорации барабанной перепонки следует отказаться. Препараты же, содержащие рифамицина натрия соль, ацетилцистеин с тиамфениколом, норфлоксацин или ципрофлоксацин (последние имеют возрастные ограничения), являются на сегодняшний день единственными топическими ЛС, которые можно применять безопасно при перфоративном среднем отите [11].

Роль топических ЛС, в зависимости от стадии заболевания, различна. И если в перфоративной стадии, как указывалось ранее, это действие преимущественно этио-

Таблица 2. Рекомендации по стартовому лечению ОСО (The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media, AAP-2013)

Возраст	Наличие гноетечения	Одно- или двусторонний ОСО, тяжелое течение**	Двусторонний ОСО без гноетечения***	Односторонний ОСО без гноетечения***
6 месяцев – 2 года	АБ-терапия*	АБ-терапия*	АБ-терапия*	АБ-терапия* или наблюдение
>2 лет	АБ-терапия*	АБ-терапия*	АБ-терапия* или наблюдение	АБ-терапия* или наблюдение

*АБ-терапия – антибактериальная терапия. – ** Тяжелое течение: интоксикация, умеренная или выраженная оталгия более 48 ч, лихорадка > 39 °С в течение последних 48 ч или отсутствие возможности последующего динамического наблюдения. – *** При возможности динамического наблюдения в течение 48–72 ч. При сохранении симптомов или ухудшении назначается системная антибактериальная терапия.

тропное (антибактериальное), то в доперфоративной – симптоматическое (противоотечное и обезболивающее).

К топическим осмотически активным препаратам прежде всего относятся спиртовые растворы борной кислоты, нитрофураля (фурацилина), левомицетина. Назначение 3%-ных спиртовых растворов имеет своей целью уменьшение давления и купирование отека в барабанной полости за счет действия через барабанную перепонку. Эти препараты назначают в 1-е сутки заболевания для купирования болевого синдрома, который обусловлен отеком барабанной перепонки и ее напряжением за счет давления воспалительного экссудата со стороны барабанной полости. При наличии перфорации в барабанной перепонке назначение спиртовых капель нецелесообразно из-за раздражающего действия, которое оказывает спирт на слизистую оболочку среднего уха.

В качестве препарата с преимущественно местным анальгезирующим действием чаще всего используют гидрохлорид лидокаина. Он вызывает обратимую блокаду проведения импульса по нервным волокнам за счет блокирования прохождения ионов натрия через мембрану. А использование его в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом феназон позволяет добиться более мощного анальгезирующего эффекта с быстрым началом, выраженным эффектом и длительностью действия. Синергизм действия обусловлен дополнительным, противоотечным эффектом феназона, который объясняют его способностью ингибировать активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, в результате чего нарушается превращение арахидоновой кислоты и ингибируется синтез простагландинов.

Такое сочетание неопиоидного анальгетика феназона и местного анестетика лидокаина было реализовано в составе комбинированного ЛС отипакс. В 1 г препарата содержится феназона 40 мг и лидокаина гидрохлорида 10 мг. Натрия тиосульфат, этанол, глицерол, вода являются вспомогательными веществами. Препарат назначают в первые сутки заболевания (в доперфоративную стадию) для купирования болевого синдрома у взрослых и детей (включая новорожденных), который обусловлен отеком и напряжением барабанной перепонки. ЛС следует закапывать в ухо (по 4 капли), герметично закрывая слуховой проход ватой

с вазелином на несколько часов, чтобы исключить риск его испарения и обеспечить максимальный противоотечный и обезболивающий эффект. Подобное введение рекомендуется повторять 2–3 р/сут. Курс лечения не должен превышать 10 дней. Противопоказаниями к использованию препарата являются гиперчувствительность, механическое повреждение барабанной перепонки, аллергическая реакция на лидокаин.

При сохранении болевого синдрома в ухе, несмотря на проводимую системную антибактериальную терапию, использование системных нестероидных противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кетопрофен, ибупрофен и др.) и/или топических лекарственных средств с анальгезирующим действием, показано дренирование барабанной полости (парацентез.) В данном случае повышение давления в барабанной полости за счет гнойного экссудата проявляется не только выраженной клинической картиной (боль в ухе, иногда в области сосцевидного отростка, высокой температурой), но и отоскопическими изменениями, прежде всего выбуханием барабанной перепонки. Парацентез также должен быть проведен при стертой клинической картине в случае ухудшения состояния пациента, при появлении признаков раздражения внутреннего уха или мозговых оболочек. Иногда парацентез показан при затрудненном оттоке гноя через слишком маленькое самопроизвольно образовавшееся отверстие, а также при закрытии его пролабирующей слизистой оболочкой. Вовремя выполненный парацентез способствует не только купированию воспалительного процесса в среднем ухе, но и предотвращает самопроизвольный разрыв перепонки, предупреждая возникновение стойкой перфорации.

Таким образом, несмотря на успехи оториноларингологии, ОСО остается по-прежнему клинически значимой проблемой, решение которой непосредственно зависит от своевременного установленного диагноза и структурированного лечения. Обоснованная системная антибиотикотерапия, четкое соблюдение дозировок в зависимости от симптомов заболевания, устранение дисфункции слуховой трубы, использование топических ЛС с учетом стадии ОСО и обеспечение своевременного дренирования барабанной полости являются мерами профилактики стойкой тугоухости и развития отогенных осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Косяков С.Я., Лопатин А.С. Современные принципы лечения острого среднего, затянувшегося и рецидивирующего острого среднего отита. *ПМЖ*, 2002, 20: 903.
2. Daly KA, Brown JE, Lindgren BR et al. Epidemiology of otitis media onset by six months of age. *Pediatrics*, 1999, 103: 115-866. doi 10.1542/peds.103.6.1158.
3. Teele DN, Klein JO, Rosner B et al. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston. *Journal of Infectious Diseases*, 1989, 160: 83-94. doi 10.1093/infdis/160.1.83.
4. Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гаращенко Т.И. и др., Клинические рекомендации «Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов», 2014, 3.
5. Uhari M, Mantysaari K, Niemela M. Metaanalytic review of the risk factors for acute otitis media. *Clinical Infectious Diseases*, 1996, 22: 107-983. doi 10.1093/clinids/22.6.1079.
6. Nussinovitch M, Yoeli R, Elshkevitz K, Varsano I. Acute mastoiditis in children: epidemiologic, clinical, microbiologic, and therapeutic aspects over past years. *Clinical Pediatrics*, 2004, 43(3): 261-7. doi 10.1177/000992280404300307.
7. Поляков Д.П. Терапия острого среднего отита у детей: эволюция международных клинических рекомендаций. *Фарматека*, 2014, 6.
8. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T et al. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics*, 2013, 131(3): 1-38.
9. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А. и соавт. Результаты исследования распространенности в России острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль S. pneumoniae и H. influenzae в этиологии данных заболеваний. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2013, 15(4): 246-260.
10. Карнеева О.В., Поляков Д.П. Диагностическая и лечебная тактика при остром среднем отите в соответствии с современными рекомендательными документами. *ПМЖ*, 2015, 23: 1373-1376.
11. Еремеева К.В. Средства для лечения заболеваний наружного и среднего уха. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа. Под ред. А.С. Лопатина, М., 2011: 172-182.
12. Francois M. Efficacy and safety of phenasone-lidocaine eardrops in infants and children with congestive otitis. *Ann Pediatr*, 1993, 7: 481-484.
13. Минасян В.С., Бондаренко М.Г. Применение препарата «Отипакс» при остром среднем отите у новорожденных и детей. *Вестник оториноларингологии*, 2004, 4: 44-45.



«БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА – СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»

ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36)

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе научно-практической конференции, посвященной международному дню бронхиальной астмы, **«Бронхиальная астма - сегодня и завтра»**, которая проводится **29 мая 2017 года** в Здании Правительства Москвы.

Данная конференция проводится в рамках направления **«Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение»**.

Цель проведения:

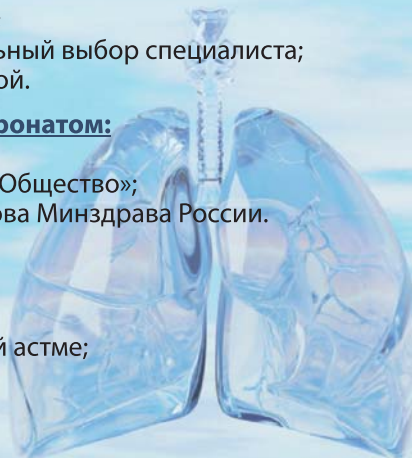
- повышение профессионального уровня и квалификации врачей пульмонологов;
- повышение качества оказываемых услуг в ЛПУ;
- внедрение новых современных медицинских технологий в практическое здравоохранение, обмен опытом, достижениями, результатами;
- эффективное использование возможностей и средств ЛПУ;
- своевременная диагностика бронхиальной астмы, правильный выбор специалиста;
- улучшение качества жизни пациента с бронхиальной астмой.

Научно-практическая конференция проводится под патронатом:

- Департамента здравоохранения города Москвы;
- Московского отделения МОО «Российское Респираторное Общество»;
- Кафедры пульмонологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Основные вопросы:

- Диагностика бронхиальной астмы;
- Фенотипы бронхиальной астмы;
- Функциональные методы обследования при бронхиальной астме;
- Профилактика бронхиальной астмы;
- Лечение бронхиальной астмы;
- Обострение бронхиальной астмы.



Сопредседатели Оргкомитета:

Белевский Андрей Станиславович – главный внештатный специалист пульмонолог ДЗМ, зав. кафедрой пульмонологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор;

Чучалин Александр Григорьевич – Академик РАН, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог МЗ РФ, директор ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА РФ, д.м.н., профессор.

Докладчики и аудитория:

В работе конференции примут участие руководители и врачи – специалисты больниц, клиник Москвы, Московской области, а также других регионов РФ.

С докладами по тематике конференции выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция:

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, для лечения и профилактики бронхиальной астмы.

Организатор:

- Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Время проведения:

29 мая 2017 г. с 13.00 до 18.00.

Адрес проведения:

Здание Правительства Москвы (г. Москва, ул. Новый Арбат, 36).

Вход на мероприятие свободный, по приглашительным билетам.

Материалы конференции, пакет участника предоставляется при регистрации.

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции и выставки.

Желаем Вам успешной работы!

Дополнительная информация:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Суцеская, д. 25, корп. 1

Тел/факс: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27, 8 (499) 750-07-47

E-mail: info@imfd.ru; Сайт: www.imfd.ru



ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ

У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

По прогнозу ВОЗ, к 2020 г. каждый второй ребенок будет страдать аллергическими заболеваниями. Аллергический ринит занимает одну из ведущих позиций в структуре аллергических заболеваний человека. Особое внимание научного и практического здравоохранения к этому вопросу вызвано целым спектром как медицинских, так и социальных аспектов. Лечение аллергического ринита требует разумного и комплексного подхода, учитывающего патогенез заболевания.

Ключевые слова: сезонный аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, интраназальные глюкокортикостероиды, мометазона фураат, Дезринит.

V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., E.V. SINKOV, PhD in medicine

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

EFFECTIVE CONTROL OF SYMPTOMS AT PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

According to the forecast of WHO, by 2020 every second child will have allergic diseases. Allergic rhinitis occupies one of the leading positions in structure of allergic diseases of the person. The special attention of scientific and practical health care to this question is caused by the whole range of both medical, and social aspects. Treatment of allergic rhinitis demands the reasonable and integrated approach considering pathogenesis of a disease.

Keywords: seasonal allergic rhinitis, year-round allergic rhinitis, intranasal glucocorticosteroids.

Аллергический ринит – это заболевание, вызванное опосредованной IgE воспалительной реакцией, развивающейся в результате контакта аллергенов со слизистой оболочкой полости носа и проявляющееся затруднением дыхания через нос, выделениями из полости носа, чиханием и ощущением зуда в носу. Симптомы данного заболевания носят обратимый характер, и возможно их полное купирование после прекращения действия аллергенов или под воздействием проводимой терапии [1].

Аллергический ринит является весьма распространенным заболеванием, в то же время эпидемиология его недостаточно изучена. По всей видимости, данная ситуация связана с тем, что диагноз аллергического ринита основывается на клинических симптомах, выраженность которых колеблется в широком диапазоне. В мире от 15 до 30% населения страдает круглогодичной или сезонной формой аллергического ринита. Выявляемость аллергического ринита среди пациентов, обратившихся на прием к семейному врачу, составляет 20 на 1 000 в Великобритании, 11 на 1 000 в Дании и 86 на 1 000 пациентов в Австралии. Примерно от 10 до 20% жителей Европы обнаруживают у себя различные по степени выраженности симптомы аллергического ринита в какой-либо момент своей жизни. В России заболеваемость аллергическим ринитом составляет от 13 до 24% [2, 3]. Необходимо указать на роль триггеров, провоцирующих развитие аллергических заболеваний слизистой оболочки полости носа. Известно, что наиболее высокую распространенность аллергического ринита выявляют в экологически неблагоприятных областях [4]. Общеизвестен тот факт, что частота заболеваемости аллергическим

ринитом имеет неуклонный рост в последние десятилетия. В тоже время около 40% населения имеет специфические IgE-антитела к различным аллергенам, что может расцениваться как признак атопического состояния, но только 15% страдает от проявлений аллергического ринита. Однако и здесь следует делать поправку в связи с тем, что приведенные цифры не включают в себя пациентов, не обращающихся за медицинской помощью, и пациентов, у которых ринит не был распознан врачом. Пик заболеваемости аллергическим ринитом зарегистрирован в возрасте от 18 до 24 лет. В подавляющем большинстве случаев отмечается сочетание аллергического ринита и конъюнктивита (риноконъюнктивит). И ни в коем случае не следует забывать о том, что аллергический ринит выявляют более чем у 80% пациентов, страдающих бронхиальной астмой [5, 6].

Диагностика аллергического ринита проводится на основании тщательного сбора жалоб и анамнеза, осмотра полости носа (включая эндоскопические методы), данных лабораторных показателей и аллергопроб. На основании анамнеза возможно связать сроки заболевания с определенным периодом года (чаще цветения различных видов растений) в случае сезонного аллергического ринита или с некоторыми факторами воздействия внешней среды при круглогодичных аллергических ринитах (реакция на домашнюю пыль, плесневые грибы, эпидермис домашних животных, клещей и т.д.). Особо следует обращать внимание на эффект элиминации – исчезновение симптомов заболевания при прекращении воздействия неблагоприятных факторов внешней среды на пациента. Тщательно собранный анамнез зачастую позволяет предположить диагноз аллергического ринита еще до проведения

аллергопроб. При сезонном аллергическом рините обычно больные обращают внимание на водянистые выделения из полости носа, зуд и ощущение щекотания в области наружных отверстий носа, а также многократные приступы чихания. А такой симптом, как заложенность носа, при сезонном аллергическом рините не является постоянным и не относится к характерным определяющим признакам заболевания. Ощущение зуда и приступообразное чихание возникают в результате раздражения рецепторов гистамином. Следует отметить тот факт, что длительная ринорея (обильные водянистые выделения) является патогномичным признаком, указывающим на аллергический характер заболевания. При острых инфекционных ринитах выделения из носа загустевают уже на второй-третий день от начала заболевания и становятся слизистыми либо слизисто-гнойными. При сезонном же аллергическом рините водянистые выделения из полости носа сохраняют свой характерный вид на весь период действия аллергена. Приступообразное чихание также свойственно исключительно аллергическому риниту, т. к. в отличие от банального насморка не устраняется причина, ведущая к раздражению слизистой оболочки полости носа. Жалобы пациента, страдающего круглогодичным аллергическим ринитом, не столь выражены и сводятся чаще всего к ощущению заложенности и умеренным слизистым выделениям из полости носа. При передней риноскопии или эндоскопическом исследовании полости носа в первую очередь проводят дифферен-

циальную диагностику с полипозным риносинуситом и девиациями перегородки носа. Четких и характерных риноскопических признаков, свойственных исключительно аллергическому риниту, не существует. Увеличенные в объеме носовые раковины и бледная слизистая оболочка с синюшными пятнами Воячека до недавнего времени считались характерными риноскопическими признаками аллергического ринита, но в то же время схожую картину можно наблюдать у пациентов с идиопатическим и медикаментозным ринитом.

Выявляемость аллергического ринита среди пациентов, обратившихся на прием к семейному врачу, составляет 20 на 1 000 в Великобритании, 11 на 1 000 в Дании и 86 на 1 000 пациентов в Австралии

Цитологическое исследование мазков и смывов из полости носа служит для проведения дифференциальной диагностики между инфекционным и аллергическим ринитом. Для аллергического ринита характерна эозинофильная инфильтрация, а при бактериальном насморке выявляются нейтрофилы. В то же время следует упомянуть о том, что данный метод не всегда является абсолютно надежным – в некоторых случаях возможно отсутствие эозинофилов в отделяемом из полости носа у больных аллергическим ринитом.

Деэринит

мометазон

ТЕРРИТОРИЯ СВОБОДНОГО ДЫХАНИЯ

- Быстро* и надолго** восстанавливает дыхание⁻³
- Действует на слизистой оболочке всех пазух носа⁴⁻⁷
- Патогенетическое лечение риносинуситов⁴⁻⁸
- Калибровочные дозы*

Информация предоставлена для медицинских и фармацевтических работников. Необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.

Улучшая здоровье людей,
мы делаем их счастливыми

ООО «Тева»
Россия, 115054, Москва
улица Валовая, дом 35
Тел.: +7 495 644-22-34
Факс: +7 495 644-22-35
[www.teva.ru](#)

Деэринит: краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.
Половое название препарата: Деэринит®. Международное непатентованное название: мометазон. **Лекарственная форма:** спрей назальный аэрозольный. 50mcg/мл, 140 доз во флаконе. **Фармакотерапевтическая группа:** глюкокортикостероиды, для местного применения. Код АТХ J01AD20. **Показания к применению:** лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита у взрослых и детей старше 2 лет; острый синусит или обострение хронического синусита у взрослых (в том числе пожилого возраста) и детей старше 12 лет — в качестве вспомогательного средства при лечении антибиотиками; профилактика сезонного аллергического ринита (абсолютно безопасного лечения у больных с астмой легкой степени тяжести); лечение поллиноза у взрослых старше 18 лет. **Противопоказания:** гипертрофия тканей в носовой полости или любой из компонентов препарата; детский возраст (при сезонном и круглогодичном аллергическом рините) — до 2 лет; при острых синусах или обострении хронического синусита — до 12 лет; при полипозе носа — до 18 лет; наличие серьезных заболеваний или травм носа — до заживления ран (в связи с неблагоприятным действием ГКС на процессы заживления). **Способ применения и дозы (полная информация — см. инструкцию по применению).** Интранасально. **Лечение сезонного и круглогодичного ринита:** Взрослые (в том числе пожилого возраста) и дети старше 12 лет: 2 впрыскивания (по 50 мкг каждый) в каждую ноздрей 2 раза в день. [Средняя суточная доза] — 1 раз в день. [Суточная суточная доза] — 200 мкг. Дети от 2 до 11 лет: 1 впрыскивание (50 мкг) в каждую ноздрей 1 раз в день. [Средняя суточная доза] — 100 мкг. **Вспомогательное лечение острых синуситов или обострения хронического синусита:** Взрослые (в том числе пожилого возраста) и дети старше 12 лет: Рекомендуемая терапевтическая доза — по 2 впрыскивания (по 50 мкг) в каждую ноздрей 2 раза в день. [Средняя суточная доза] — 400 мкг. **Лечение полипоза носа:** Взрослые старше 18 лет (в том числе пожилого возраста): Рекомендуемая терапевтическая доза — по 2 впрыскивания (по 50 мкг каждый) в каждую ноздрей 2 раза в день (средняя суточная доза) — 400 мкг. **Полное действие (полная информация — см. инструкцию по применению):** головная боль (у взрослых и детей), носовое кровотечение, жжение в полости носа, раздражение слизистой оболочки полости носа, ощущение раздражения слизистой оболочки полости носа, формирование рубцовой ткани внутри полости носа. **Срок годности:** 2 года. Срок хранения вскрытого флакона — 1 месяц. **Условия отпуска:** по рецепту. Рег. номер: LP0002879.
 *V.A. Karlenkov et al. J. Allergy Clin. Immunol. Med. Res. In Press 2008;33:22-27. Salsburg A.M. American Journal of Rhinology & Allergy 2010; 4(3):438-438. S. ACMA 2008. Mometason Nasale Spray Quickly Relieves Allergic Rhinitis Congestion (Abstract 37. Presented November 10, 2008).
 **Ulanovsky E.A., Intranasальные глюкокортикоиды в терапии риносинуситов: фокус на мометазон. Фокус на мометазон. Вестник спортивной фармакологии, 2016, 5:94-96. S. Gazzola A.Luz Arch. Otolaryngol 2011; 268:242-253. G.P. Бельштейн эпиглоттальной перфорации Мембранопластика. Москва-СПБ. 2014. 420стр. T. Ponomarev R. Kabanov J. Spring. Med J 2008; 66:90-95. B. Инструкция по медицинскому применению препарата Деэринит.
 C подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. DEZ-RU-X001B-SOK-HA-MK-A-1901278

Кожные пробы являются ведущим методом диагностики в аллергологии и используются для выявления IgE-зависимой аллергии. Правильно проведенные пробы позволяют подтвердить или опровергнуть наличие специфической аллергии у пациентов.

В тех случаях, когда результат кожной пробы труден для интерпретации или является недостоверным, когда аллерген не выявляется при кожных пробах или при невозможности их постановки, проводится определение общего и аллерген-специфических иммуноглобулинов Е в сыворотке крови. Уровень общего IgE близок к нулю в

Лечение пациентов с аллергическим ринитом проводится по трем основным направлениям: элиминационная терапия, иммунотерапия и медикаментозная терапия

момент рождения у человека, но в течение жизни постепенно увеличивается. У среднего взрослого человека уровень IgE выше 100–150 Ед/л считается повышенным [7].

Внутриносовой провокационный тест имеет определенное диагностическое значение, однако требует больших временных затрат и может быть потенциально опасным, особенно у пациентов с бронхиальной астмой.

Лечение пациентов с аллергическим ринитом проводится по трем основным направлениям: элиминационная терапия, иммунотерапия и медикаментозная терапия.

Основная задача элиминационной терапии состоит в устранении аллергенов и в контроле за состоянием окружающей среды. Зачастую полностью избежать контакта с аллергенами невозможно. В связи с этим разрабатываются способы механической очистки слизистой оболочки полости носа от попадающих на нее аллергенов. Широкое распространение получили различные модификации носового душа. Растворы, используемые для промывания полости носа, должны быть исключительно изотоническими. Применение гипотонического или гипертонического растворов ведет к нарушению функции мукоцилиарной системы вплоть до ее полной блокады. Еще одним немаловажным моментом является то, что элиминация аллергенов со слизистой оболочки полости носа в конечном счете ведет к уменьшению лекарственной нагрузки в схеме лечения пациентов с аллергическим ринитом.

Специфическая иммунотерапия является эффективным методом лечения пациентов с аллергическим ринитом. Однако при ее проведении могут наблюдаться тяжелые реакции, особенно у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой. Вопрос о целесообразности специфической иммунотерапии должен решаться врачом-аллергологом или клиническим иммунологом.

Наибольшее значение в настоящее время приобретает медикаментозная терапия аллергического ринита.

На сегодняшний день одним из наиболее эффективных и безопасных средств лечения пациентов с аллергическим ринитом являются топические глюкокортикостероиды [8]. Современные топические (интраназальные)

глюкокортикостероиды обладают высокой топической активностью и минимальными системными эффектами за счет их быстрой инактивации в печени. Современные интраназальные ГКС обладают крайне низкой биодоступностью. Известный и хорошо себя зарекомендовавший препарат мометазона фууроата был впервые одобрен для применения в Европе в 1997 г. для лечения пациентов с аллергическим ринитом. В 2004 г. препарат был одобрен для лечения пациентов с полипозным риносинуситом. Следует также упомянуть, что это первый интраназальный глюкокортикостероид, предложенный для профилактики сезонных назальных аллергических симптомов у взрослых и детей.

На сегодняшний день в арсенале врачей существует назальный спрей мометазона Дезринит (мометазона фууроат, дозированный назальный спрей, 50 мкг/доза). Дезринит является терапевтически и фармацевтически эквивалентным оригинальному препарату, что было доказано в проведенных исследованиях у добровольцев. Проводилось изучение эффективности и безопасности препарата Дезринит в сравнении с оригинальным препаратом при лечении в течение 14 дней у взрослых пациентов с сезонным аллергическим ринитом [9]. В результате проведенного исследования была доказана терапевтическая сопоставимость и безопасность препарата Дезринит оригинальному препарату, что дает возможность безопасной замены оригинального препарата воспроизведенным без потери в эффективности терапии.

Таким образом, опубликованные данные убедительно демонстрируют высокую эффективность топических кортикостероидов в качестве средств базовой терапии у пациентов с аллергическим ринитом.



ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009, 656 с.
2. Назарова Е.В., Ильина Н.И. Аллергический ринит: актуальные подходы к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия*, 2012, 7: 18-24.
3. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В. и соавт. Пыльцевая аллергия в Саратовской области. *Рос. Аллергол. Журн.*, 2010, 1: 17-25.
4. Bauchau V, Durham S. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy*, 2005, 60: 350-353.
5. Passalacqua G, Baiardini I. Quality of life in allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy Rev.*, 2006, 6: 62-66.
6. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М., ГЭОТАР-Медиа. 2009, 656 с.
7. Tschoep JM, Sistek D, Schindler C et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy*, 1998, 53: 608.
8. Ильина Н.И., Павлова К.С. Как выбрать интраназальный глюкокортикостероид для лечения аллергического ринита. *Справочник поликлинического врача*, 2009, 11: 43-47.
9. Ильина Н.И., Федоскова Т.Г., Астафьева Н.Г. и др. Терапевтическая сопоставимость препаратов Дезринит и Назонекс в решении вопросов контроля симптомов аллергического ринита. Результаты многоцентрового, открытого, рандомизированного, сравнительного исследования в параллельных группах. *Российский Аллергологический Журнал*, 2016, 3: 65-74.

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения

Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.

Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426

www.remedium.ru

remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Аллергический ринит как одно из наиболее распространенных неинфекционных респираторных воспалительных заболеваний представляет собой глобальную проблему здравоохранения. Течение аллергического ринита, его влияние на патологию других органов и систем, вероятность развития осложнений и многие другие аспекты данной патологии во многом определяются своевременной диагностикой и адекватным лечением. В основе патогенеза аллергического ринита лежит аллергическая реакция немедленного типа. Гистамин представляет собой важнейший биогенный амин, физиологический регулятор деятельности различных клеток и систем и один из основных медиаторов аллергических реакций немедленного типа. В терапии аллергического ринита одно из ключевых мест занимают антигистаминные препараты. Одним из таких высокоэффективных современных антигистаминных препаратов является Левоцетиризин – блокатор H1-гистаминовых рецепторов II поколения. Левоцетиризин влияет на гистаминзависимую стадию аллергических реакций, снижает проницаемость сосудов и миграцию эозинофилов, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления, существенно влияет на формирование отека тканей и продукцию слизи, предупреждает развитие и значительно облегчает течение аллергической реакции, обладает противозексудативным, противозудным и противовоспалительным действием, а также выраженной способностью к устранению назальной обструкции у больных сезонным аллергическим ринитом. Новый препарат левоцетиризина Аллервэй®, биоэквивалентный оригинальному лекарственному средству, представляет определенный интерес для врачей различных специальностей.

Ключевые слова: аллергический ринит, назальная обструкция, качество жизни, гистамин, патогенетическое лечение, антигистаминные препараты, левоцетиризин, Аллервэй®.

G.N. NIKIFOROVA, MD, Prof., V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., A.N. SLAVSKY, PhD in medicine, D.M. PSHONKINA

First Moscow state medical university to them I. M. Sechenov

POSSIBILITIES OF USE OF THE MODERN ANTIHISTAMINE MEDICINES IN THERAPY OF PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

Allergic rhinitis as one of the most common non-infectious respiratory inflammatory diseases is a global public health problem. The course of allergic rhinitis, its effect on the pathology of other organs and systems, the likelihood of complications and many other aspects of this pathology are largely determined by timely diagnosis and adequate treatment. At the heart of the pathogenesis of allergic rhinitis is the immediate allergic reaction. Histamine is the most important biogenic amine, the physiological regulator of the activity of various cells and systems and one of the main mediators of allergic reactions of immediate type. In the treatment of allergic rhinitis, one of the key places is occupied by antihistamines. One of such highly effective modern antihistamines is levocetirizine – a blocker of H1 histamine receptors of the second generation. Levocetirizine affects the histamine-dependent stage of allergic reactions, reduces vascular permeability and eosinophil migration, limits the release of inflammatory mediators, significantly influences the formation of edema of the tissues and the production of mucus, prevents development and greatly facilitates the course of the allergic reaction, has antieozinophilic, antipruritic and anti-inflammatory effects, and a pronounced ability to eliminate nasal obstruction in patients with seasonal allergic rhinitis. The drug levocetirizine Allerway®, bioequivalent to the original drug, is of definite interest to physicians of various specialties.

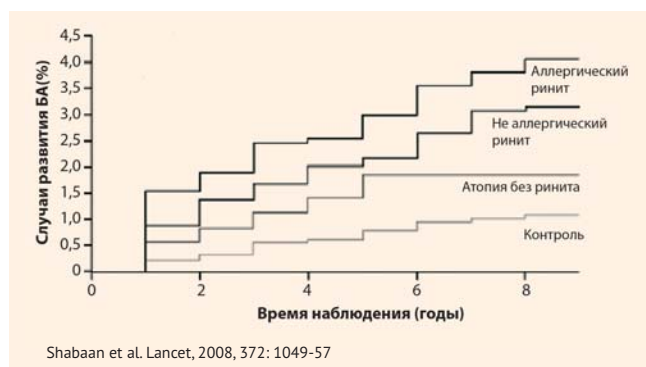
Keywords: allergic rhinitis, nasal obstruction, quality of life, histamine, Pathogenetic treatment, antihistamines, levocetirizine, Allerway®.

Аллергический ринит представляет собой глобальную проблему здравоохранения и является одним из наиболее распространенных неинфекционных респираторных заболеваний в человеческой популяции. Несмотря на то что аллергический ринит как нозологическая форма известен еще с древних времен, распространенность данной патологии значительно увеличилась только в последние 50–60 лет. В настоящее время, по самым консервативным оценкам, аллергическим ринитом страдают более полумиллиона человек в мире (10–25% всего населения), в некоторых странах симптомы наблюдаются почти у половины под-

ростков. Пациенты с жалобами, обусловленными аллергическим воспалением в полости носа, обращаются в медицинские учреждения к различным специалистам – врачам общей практики, оториноларингологам, аллергологам, терапевтам, педиатрам. Течение аллергического ринита, его влияние на патологию других органов и систем, вероятность развития осложнений и многие другие аспекты данной патологии во многом определяются своевременной диагностикой и адекватным лечением (рис. 1) [1–3].

Согласно определению ВОЗ, аллергический ринит (АР) – интермиттирующее или постоянное воспаление

Рисунок 1. Аллергический ринит – фактор риска бронхиальной астмы



слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, обусловленное действием аллергенов. Симптоматика аллергического ринита разнообразна. Как правило, различают основные, дополнительные и общие неспецифические симптомы. К основным симптомам относятся ринорея; чиханье; зуд, реже – чувство жжения в носу, которые могут сопровождаться «аллергическим салютом» (постоянное почесывание кончика носа с помощью ладони движением снизу вверх); заложенность носа, характерное дыхание ртом, сопение, храп, изменение голоса; снижение обоняния. Дополнительно у больных АР могут наблюдаться раздражение, отечность, гиперемия кожи над верхней губой и у крыльев носа; носовые кровотечения вследствие форсированного сморкания; боль в горле, покашливание (проявления сопутствующего аллергического фарингита, ларингита); боль и треск в ушах, особенно при глотании; нарушение слуха (проявления аллергического тугоухости). Общими неспецифическими проявлениями АР являются слабость, недомогание, раздражительность; головная боль, повышенная утомляемость, нарушение концентрации

внимания; нарушение сна, подавленное настроение; редко – повышение температуры (рис. 2) [1–4]. Хотя проявления АР не несут угрозу для жизни, они, как правило, тягостны для больного, отрицательно влияют на работоспособность и качество жизни, а также могут сопровождаться физическими, умственными и эмоциональными осложнениями, особенно в детском и подростковом возрасте. Следует учитывать, что показатель качества жизни существенно снижается при любых заболеваниях полости носа или околоносовых пазух. По данным некоторых исследований, пациенты с аллергическим ринитом часто страдают от перемен в настроении, хронической усталости, депрессии, особенно выражены данные жалобы при среднетяжелой и тяжелой формах АР (рис. 3) [5–9].

Согласно классической классификации, в зависимости от этиотропного фактора патологического процесса различают круглогодичный (КАР) с наличием симптомов в любое время года, сезонный (САР), для которого характерна четкая взаимосвязь с календарем пыления растений, и профессиональный аллергический ринит. Причиной развития КАР чаще всего являются аллергены клещей домашней пыли, насекомых, млекопитающих, птиц и других животных, грибов, пищевых продуктов, лекарственных препаратов и некоторых домашних растений. Сезонный АР обусловлен контактом с пыльцой различных растений, включая деревья, злаки и сорные травы. Частота возникновения и продолжительность симптомов САР зависит от климатической зоны проживания конкретного больного. Профессиональный АР встречается у лиц, которые по роду профессиональной деятельности контактируют с веществами, способными вызывать сенсибилизацию организма и участвовать в развитии реакций гиперчувствительности. Наиболее часто профессиональный аллергический ринит встречается у медиков, работников пищевой, деревообрабатывающей, косметической, парфюмерной и химической промышленности [10–14].

Рисунок 2. Симптоматика аллергического ринита

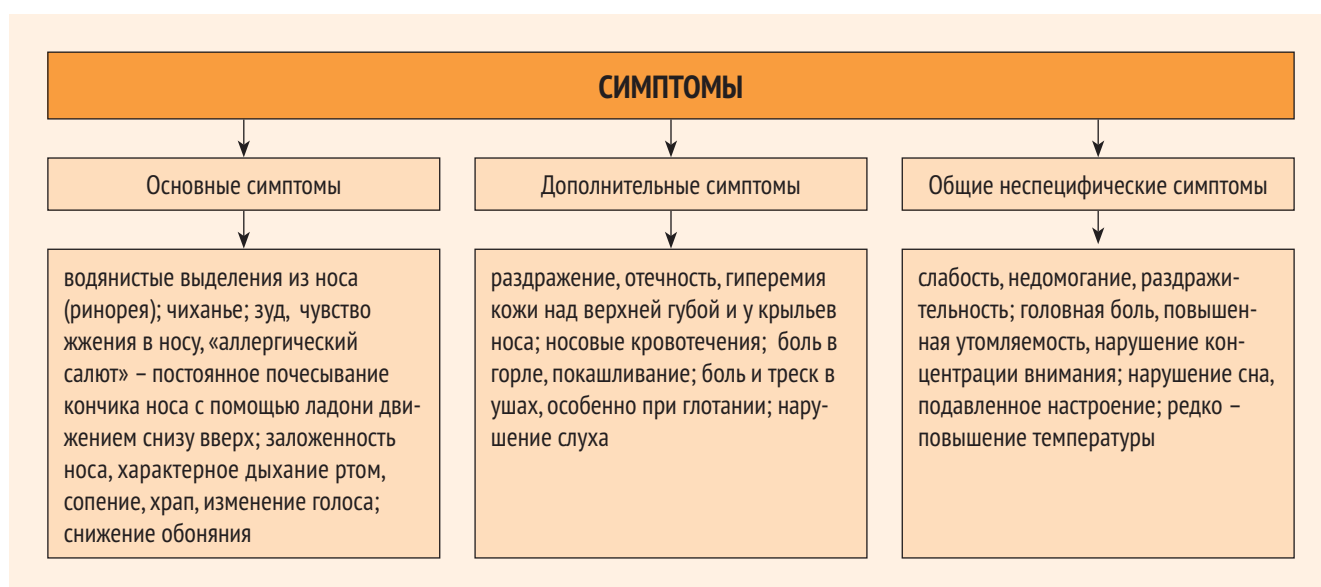
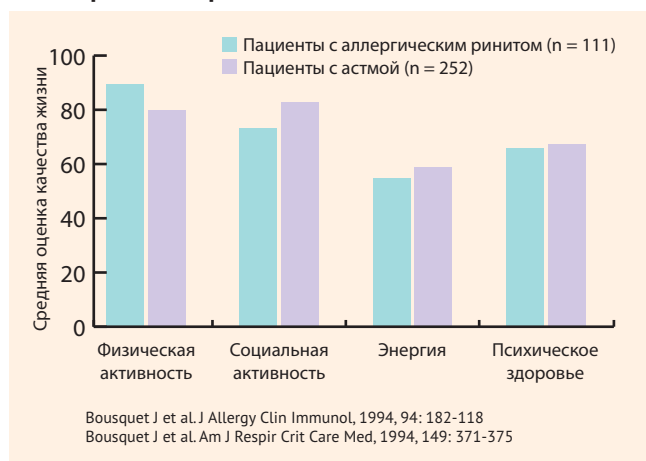


Рисунок 3. Сравнение качества жизни пациентов с аллергическим ринитом и астмой



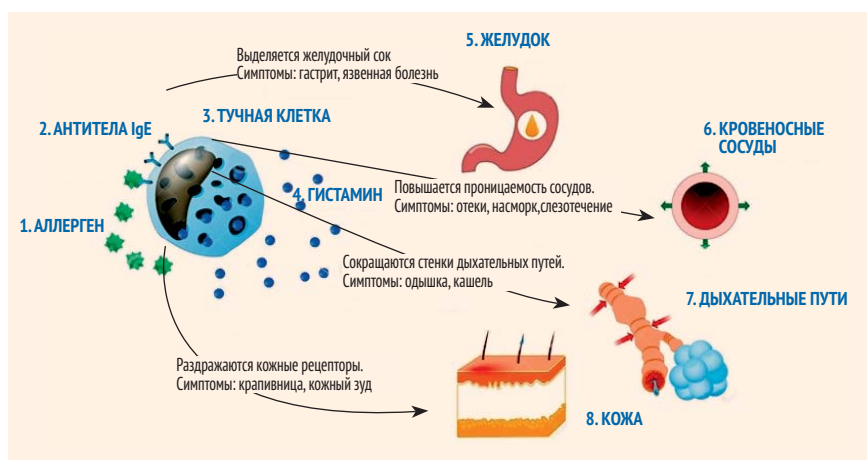
Длительность контакта пациентов с некоторыми пыльцевыми аллергенами, вариабельность контакта с бытовыми аллергенами в течение года и высокая частота встречаемости сочетанной сенсibilизации к пыльцевым и бытовым аллергенам обуславливают определенные трудности дифференциальной диагностики КАР и САР. Современная классификация аллергического ринита, основанная на продолжительности и тяжести симптомов, а также их влиянии на качество жизни, была предложена в 2001 г. и пересмотрена в 2008 и 2010 гг. рабочей группой по документу «ARIA» (Аллергический ринит и его влияние на астму) в сотрудничестве с ВОЗ. Согласно указанной новой классификации, по характеру течения различают интермиттирующий и персистирующий АР. Соответственно, симптомы беспокоят пациента менее 4 дней в неделю или менее 4 следующих друг за другом недель в течение года или заболевание продолжается более 4 дней в неделю и более 4 следующих друг за другом недель в году [12, 15].

В зависимости от степени выраженности симптомов различают аллергический ринит легкого, среднетяжелого и тяжелого течения. Легкая форма заболевания характеризуется отсутствием беспокоящих пациента симптомов, наличие как минимум одного из таких признаков свидетельствует о среднетяжелом течении заболевания [12, 16]. В настоящее время для АР все больше характерно развитие тяжелых и смешанных форм заболевания. На этом фоне нередко отмечается неэффективность проводимого лечения. Тяжелый АР, симптомы которого не поддаются полному контролю при применении адекватной современной фармакологической терапии, рассматривают как тяжелую хроническую болезнь верхних отделов дыхательных путей (severe chronic upper airway disease – SCUAD). Как

правило, у таких пациентов отмечаются значительные нарушения качества жизни, сна, работоспособности, памяти, эмоционально-когнитивных функций [17]. Для больных с тяжелым течением АР характерно частое развитие коморбидной патологии. Так, по данным ряда исследований, симптомы сопутствующей патологии у пациентов с АР отмечались в 1,5–4,5 раза чаще, у почти половины больных АР среднетяжелого и тяжелого течения выявлена плохо контролируемая бронхиальная астма. Симптомы АР – стрессовый фактор, провоцирующий и усугубляющий тревожные реакции и аффективные расстройства у конкретного пациента, в том числе имеет место и обратное влияние [18, 19]. Исходя из вышеизложенного, выбор адекватной терапии больных АР является актуальной задачей врачей многих специальностей.

Как известно, в основе патогенеза аллергического ринита лежит аллергическая реакция немедленного типа, когда в результате контакта организма с провоцирующим аллергеном происходит реакция гиперчувствительности – опосредованное высвобождение гистамина иммуноглобулином IgE, после чего IgE-антитела связываются с поверхностью мембран тучных клеток. Гистамин представляет собой важнейший биогенный амин, физиологический регулятор деятельности различных клеток и систем и один из основных медиаторов аллергических реакций немедленного типа. Данное вещество в организме представлено двумя фракциями – эндогенным гистамином, образующимся из гистидина, поступившего в желудочно-кишечный тракт с пищевыми продуктами, и экзогенным, поступившим в организм с продуктами животного происхождения. Основными депо гистамина являются тучные клетки и базофилы. Связывание выделенного гистамина осуществляется специфическими рецепторами клеток: H1, H2, H3, при этом ведущую роль в развитии аллергических реакций играют именно H1-гистаминовые рецепторы, активация которых приводит к сокращению гладкой мускулатуры, повышению проницаемости сосудов, усилению секреции слизи и раздражению нервных окончаний; гистаминовые рецепторы локализованы в самых различных типах тканей

Рисунок 4. Влияние гистамина



(рис. 4) [1, 4, 14]. Так как гистамин – обязательный медиатор аллергических проявлений, препаратами номер один в терапии АР являются антигистаминные препараты или H1-блокаторы, которые эффективно используются в лечении не только аллергического ринита, но и atopических дерматитов, аллергических конъюнктивитов, крапивницы и т. д. К современным антигистаминным препаратам предъявляется ряд требований – они должны селективно блокировать H1-рецепторы, обладать дополнительной противоаллергической активностью, не взаимодействовать с другими лекарственными веществами и продуктами питания и с цитохромом P450.

В исследовании по сравнению действия левоцетиризина и дезлоратадина минимальные кожные и воспалительные проявления аллергии у пациентов наблюдались в течение 24 ч после приема левоцетиризина

Важным для данной группы препаратов является отсутствие седативного эффекта и токсических реакций, возможность назначения препарата при наличии сопутствующих заболеваний, быстрота развития и длительное действие клинического эффекта (на протяжении 24 ч), что позволяет назначать препарат один раз в сутки, и низкая вероятность развития толерантности к препарату (тахифилаксия) [1, 4, 14].

В настоящее время антигистаминные средства представлены двумя поколениями препаратов с достаточно высоким противоаллергическим потенциалом. Наиболее современными лекарственными веществами является новый подкласс H1-гистаминовых блокаторов, разработанных в начале XXI в., – активные метаболиты известных антигистаминных средств: дезлоратадин, левоцетиризин и др. Следует отметить не только высокую селективность этих препаратов к гистаминовым H1-рецепторам и отсутствие антихолинергического действия, но и более высокую активность и ряд других преимуществ по сравнению со своими предшественниками. Одним из таких высокоэффективных современных препаратов является левоцетиризин – блокатор H1-гистаминовых рецепторов II поколения, по своему химическому строению представляет стабильный левовращающий энантиомер или активный изомер цетиризина, который относится к группе конкурентных антагонистов гистамина. После приема левоцетиризина (2,5 мг) блокируются назальная и кожная провокационные пробы с гистамином, а эффект декстроцетиризина не отличается от плацебо. Ингибирование формирования отека тканей и секреции слизи является результатом воздействия левоцетиризина на кожу и слизистые оболочки дыхательных путей соответственно. Эти свойства лежат в основе его эффективности при симптоматическом лечении сезонного и хронического аллергического ринита, провоцируемого контактом с домашними животными, пылью, холодом и другими аллергизирующими факторами, а также хронической идиопатической крапивницы. Доказано, что в организме человека левоцетиризин не подвергается инверсии, т. е. не

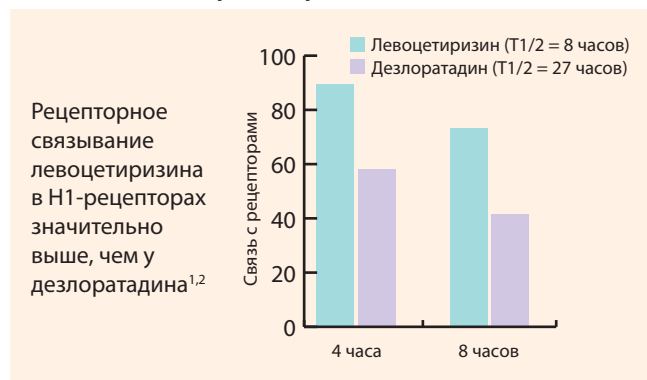
происходит образования декстроцетиризина, что говорит о стабильности вещества. Исходя из вышеизложенного, данные об исследованиях токсичности цетиризина можно переносить и на левоцетиризин [1, 4, 14, 20, 21].

В России левоцетиризин разрешен к применению у взрослых и детей старше 6 лет, препарат противопоказан при повышенной чувствительности к какому-либо из его компонентов и производным пиперазина, при тяжелой форме хронической почечной недостаточности, а также у пациентов со сниженной клубочковой фильтрацией и не рекомендуется женщинам в период беременности и грудного вскармливания. Благодаря влиянию на гистаминзависимую стадию аллергических реакций, снижению проницаемости сосудов и миграции эозинофилов, ограничению высвобождения медиаторов воспаления, данное лекарственное вещество существенно влияет на формирование отека тканей и продукцию слизи, предупреждает развитие и значительно облегчает течение аллергической реакции, обладает противоэкссудативным, мощным противозудным и противовоспалительным действием при назначении в клинически значимых концентрациях. Именно с этим свойством связывают его выраженную способность к устранению назальной обструкции у больных сезонным аллергическим ринитом, в отличие от других антигистаминных препаратов, неэффективных в данном отношении [21–24]. В исследовании F. Mahmoud и соавт. в 2008 г. было выявлено уменьшение количества эозинофилов и субпопуляций Т-клеток в периферической крови у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, получавших левоцетиризин, что подтверждает его иммунорегулирующее действие. Двойное слепое рандомизированное перекрестное сравнение эффективности однократной дозы левоцетиризина, эбастина, фексофенадина, лоратадина, мизоластина и плацебо в подавлении отека и эритемы, вызванных гистамином, в течение 24 ч у здоровых мужчин показало, что воздействие левоцетиризина отличалось наибольшей силой и постоянством. Только после приема левоцетиризина отмечалось полное блокирование уртикарной реакции на 95% и более. Блокирование уртикарной реакции не менее чем на 70% длилось в среднем 21,4 ч после однократного приема левоцетиризина [25].

Высокая биодоступность, низкий метаболизм, а также доказанное отсутствие взаимодействия с другими лекарственными препаратами создают возможность для лечения Левоцетиризином аллергии у всех пациентов, в том числе пациентов, страдающих заболеваниями печени

Известно, что показателем клинической и потенциальной эффективности препарата и продолжительности антигистаминного блока является его способность уменьшать или блокировать такие проявления аллергии, как локализованный отек вследствие экстравазации жидкости и

Рисунок 5. Левоцетиризин имеет высокое сродство с гистаминовыми рецепторами



нейрососудистой рефлекторной реакции. Левоцетиризин обладает высокой аффинностью к H1-рецепторам и низким объемом распределения, чем дезлоратадин (рис. 5), соответственно, степень подавления аллергических реакций при приеме дезлоратадина хуже, чем у двух других препаратов.

Поскольку левоцетиризин обладает большей чувствительностью к рецепторам, чем дезлоратадин, уменьшение проявления кожных симптомов, по данным исследований, через 4 ч после приема составляло 34 и 100% соответственно. Кроме того, степень уменьшения кожных симптомов через 24 ч после приема составила 60%, в то время как после приема дезлоратадина – 32%, а фексофенадина – 15%. В исследовании по сравнению действия левоцетиризина и дезлоратадина минимальные кожные и воспалительные проявления аллергии у пациентов

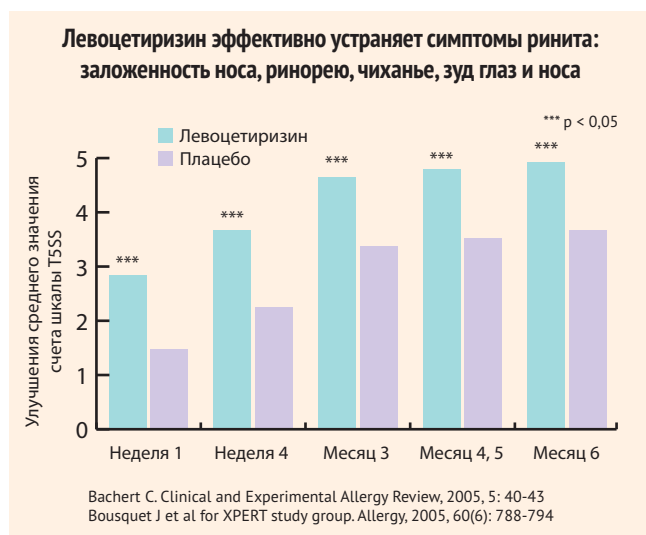
наблюдались в течение 24 ч после приема левоцетиризина. Оба препарата проявляли выраженное антиаллергическое действие по сравнению с плацебо ($p = 0,001$). Значительное уменьшение проявлений аллергических реакций по сравнению с плацебо ($p = 0,001$) наблюдалось через 1,5 ч после приема левоцетиризина, а эффект дезлоратадина проявлялся лишь через 4 ч после приема. Максимальное уменьшение воспалительных проявлений наблюдалось через 24 ч после приема дезлоратадина (6%) и плацебо (33%) и через 7 ч после приема левоцетиризина (87%) (рис. 6) [26–29].

Эффективность и безопасность левоцетиризина была продемонстрирована в ходе нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с участием взрослых пациентов с сезонным аллергическим ринитом, круглогодичным аллергическим ринитом или персистирующим аллергическим ринитом. В некоторых исследованиях было показано, что левоцетиризин значительно уменьшал симптомы аллергического ринита, включая заложенность носа. В 6-месячном исследовании с участием 551 взрослого пациента (включая 276 пациентов, получавших терапию левоцетиризином) с персистирующим аллергическим ринитом, сенсibilизированных к домашней пыли и цветочной пыльце, было показано, что левоцетиризин 5 мг клинически и статистически более эффективен, чем плацебо, в отношении уменьшения общего числа баллов по симптомам аллергического ринита в ходе всего периода исследования и не вызвал тахифилаксии. В ходе всего периода исследования левоцетиризин значительно улучшил качество жизни всех пациентов. Безопасность и эффективность применения левоцетиризина в форме таблеток у детей была изучена в ходе двух плацебо-контролируемых клинических

исследований, включающих пациентов в возрасте от 6 до 12 лет, страдающих сезонным и круглогодичным аллергическим ринитом. В обоих исследованиях левоцетиризин значительно уменьшил проявление симптомов и улучшил качество жизни. Ранее в двойном слепом рандомизированном исследовании в 2000 г. было установлено положительное влияние ежедневного приема левоцетиризина в дозе 5 мг/сут в течение 8 недель по сравнению с плацебо у пациентов с аллергическим ринитом и сопутствующей бронхиальной астмой, а также его благоприятное влияние на параметры качества жизни пациентов [22, 30–33]. Исследование XPERT®, проведенное с оригинальным препаратом левоцетиризина (Ксизал®), подтвердило эффективность левоцетиризина у больных персистирующим аллергическим ринитом. Исследование проведено в соответствии с рекомендациями ARIA. Это

Рисунок 6. Выраженность и продолжительность терапевтического эффекта левоцетиризина



Рисунок 7. Влияние левоцетиризина на симптомы ринита

длительное (6-месячное) исследование, проведенное у больных персистирующим аллергическим ринитом, получающих H1-антигистаминные препараты. Оно также включало оценку качества жизни пациентов и фармакоэкономический анализ. XPERT® – международное многоцентровое исследование, включившее более 500 больных из стран Европы (рис. 7, 8) [34, 35].

Эффективность левоцетиризина подтверждается также значительным снижением на фоне его применения необходимости регулярного использования противоастматических препаратов на основе кромоглициевой кислоты и сальбутамола [36].

Левоцетиризин широко используется для симптоматического лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита, хронической идиопатической крапивницы. Высокая биодоступность, низкий метаболизм, а также доказанное отсутствие взаимодействия с другими лекарственными препаратами создают возможность для лечения Левоцетиризином аллергии у всех пациентов, в том числе пациентов, страдающих заболеваниями печени. Доказана эффективность одной дозы препарата (5 мг левоцетиризина) в течение более 24 ч [21, 37]. Левоцетиризин не проникает через гематоэнцефалический барьер, соответственно, при применении в терапевтических дозах он практически не оказывает седативного эффекта по сравнению не только с предшественниками, но и с представителями новой генерации антигистаминных препаратов – фексофенадином и дезлоратадином. В ходе сравнительных клинических исследований при применении левоцетиризина в рекомендуемых дозах не было выявлено неблагоприятного воздействия на бдительность, время реакции или способность к управлению транспортными средствами. Тем не менее у некоторых пациентов могут проявиться нежелательные реакции, вызванные индивидуальным ответом на терапию левоцетиризином [21].

Принимая во внимание вышеуказанное, определенный интерес для врачей представляет препарат Аллервэй®

(производитель Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия), действующее вещество левоцетиризина дигидрохлорид. Проведенные экспериментальные исследования сравнительной острой токсичности препарата левоцетиризин (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия) в сравнении с препаратом Ксизал® (левоцетиризин) производства «ЮСБ Фаршим С.А.» (Швейцария) на аутбредных крысах обоих полов показали, что препараты в условиях однократного внутрижелудочного введения в дозах 310 мг/кг, 550 мг/кг, 990 мг/кг оказали минимально выраженное токсическое действие на организм лабораторных животных. В 2015 г. было проведено открытое сбалансированное рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата Левоцетиризин (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия) и Ксизал® (левоцетиризин) производства «ЮСБ Фаршим С.А.» (Швейцария) с однократным приемом в лекарственной форме «таблетки 5 мг» на здоровых взрослых добровольцах. На основании полученных данных каких-либо различий в профиле безопасности исследуемых препаратов не было выявлено, и на 90% доверительные интервалы для отношений логарифмически преобразованных параметров AUC_{0-t} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} Левоцетиризина/Ксизала не выходят за пределы 80,00–125,00% (рис. 1, 2). Отметим, что сравниваемые препараты являются биоэквивалентными (рис. 9, 10) [38].

Аллервэй® показан в лечении симптомов круглогодичного и сезонного аллергического ринитов, аллергического конъюнктивита, поллиноза, крапивницы и других аллергических дерматозов, сопровождающихся зудом и высыпаниями [39].

У больных сезонным АР продолжительность приема Аллервэя зависит от длительности симптоматики; лечение может быть прекращено при исчезновении симптомов и возобновлено при их появлении. У больных круглогодичным АР применение Аллервэя может продолжаться в течение всего периода воздействия аллергенов. Аллервэй® разрешен к непрерывному применению до 18 месяцев [39].

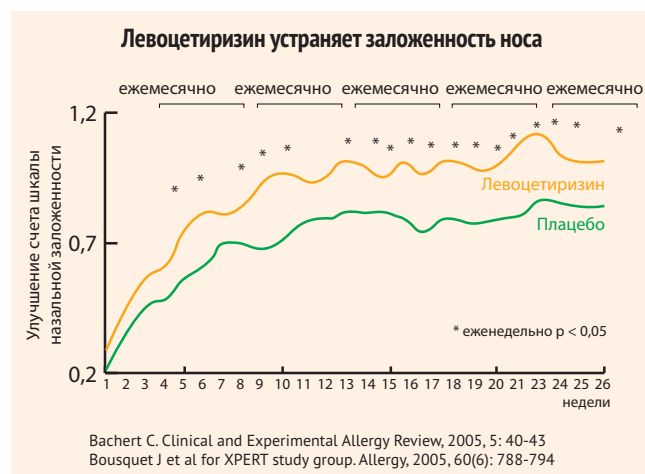
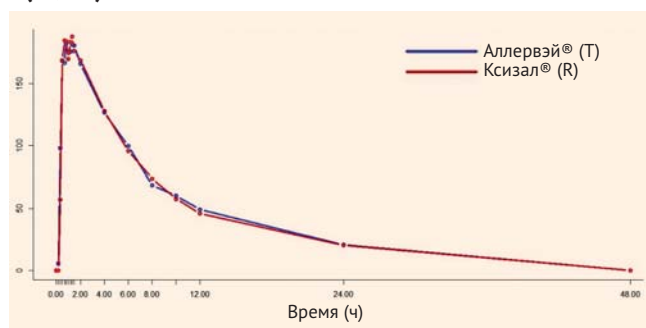
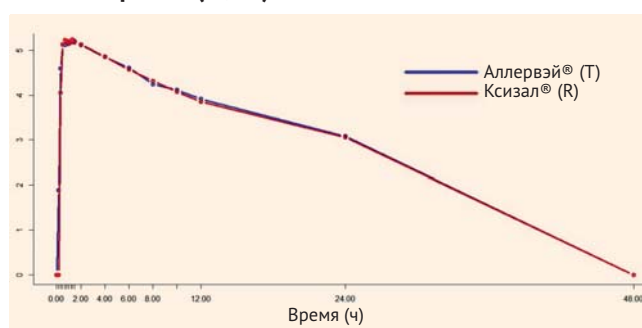
Рисунок 8. Влияние левоцетиризина на заложенность носа

Рисунок 9. Медиана концентраций левоцетиризина (нг/мл)



Проблема выбора и назначения антигистаминных препаратов продолжает оставаться актуальной ввиду ряда нерешенных вопросов: использования данных лекарственных средств в высоких дозах, возможности назначения их при беременности и лактации и некоторых других.

Рисунок 10. Медиана логарифмированных концентраций левоцетиризина (нг/мл)



Появление в арсенале врачей эффективного и безопасного препарата Аллервэй®, соответствующего всем стандартам GMP, его экономическая доступность, хороший комплаенс способствуют улучшению результатов лечения пациентов с аллергическими заболеваниями, в том числе различными формами аллергических ринитов.

ЛИТЕРАТУРА

- Крюков А.И., Туровский А.Б., Бондарева Г.П., Семкина О.В. Принципы лечения аллергического ринита. *Медицинский совет*, 2013, 7: 42-47.
- Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. *Allergy*, 2007, 62(suppl85): 9-16.
- Canonica GW, Bousquet J, Mullol J et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*, 2007, 62(suppl 85): 17-25.
- Аллергология и иммунология. Национальное руководство. АСМОК. РААКИ. Гэтар-Медиа. 2009: 245-250.
- Schoenwetter WF, Dupclay L, Appajosyula S et al. Economic impact and quality of life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20: 305-317.
- Meltzer EO, Nathan R, Derebery J et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Asthma Proc*, 2009, 30: 244-254.
- Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 2007, 28: 3-9.
- Blaiss MS. Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications. *Allergy Asthma Proc*, 2007, 29: 1-6.
- Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ et al. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124: S43-S70.
- Никифорова Г.Н., Волкова К.Б., Свистушкин В.М. Место и значение современных антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита. *РМЖ*, 2015, 23: 1395-1398.
- Дробик О.С. Аллергический ринит: современные подходы к диагностике и терапии. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 29: 54-59.
- Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, 2008, Apr, 63(Suppl 86): 8-160.
- Jenerowicz D, Silny W, Dańczak-Pazdrowska A, Polańska A, Osmola-Mańkowska A, Olek-Hrab K. Environmental factors and allergic diseases. *Ann. Agric Environ Med*, 2012, 19(3): 475-81.
- Пухлик С.М., Дедикова И.В. Терапевтические возможности антигистаминных препаратов при фармакологической коррекции симптомов аллергического ринита. *Оториноларингология. Восточная Европа*, 2014, 4(17): 85-90.
- Brozek JL, Bousquet J et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J. Allergy Clin. Immunol*, 2010 Sep, 126(3): 466-76.
- Mullol J, Valero A, Alobid I, Bartra J, Navarro AM, Chivato T, Khaltaev N, Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update (ARIA 2008). The perspective from Spain. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 2008, 18(5): 327-34.
- Тришук Н.М., Книженко И.Б., Жаботинская Н.В., Кубата С.Г. Современные подходы к решению проблемы аллергического ринита. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Матеріали XXX Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. 23 травня 2013 року. м. Харків. 302-310.
- Derebery J, Meltzer E, Nathan RA et al. Rhinitis symptoms and comorbidities in the United States: burden of rhinitis in America survey. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2008, 139(2): 198-205.
- Вельтищев Д.Ю., Ковалевская О.Б., Серавина О.Ф. Стресс и модус предрасположения в патогенезе расстройств депрессивного спектра. *Психические расстройства в общей медицине*, 2008, 2: 34-37.
- Трусова О.В., Коростовцев Д.С. Левоцетиризин (Ксизал). Характеристика препарата и опыт клинического применения. *Аллергология*, 2006, 2: 25-31.
- Щербак И.Б. Акценты антигистаминной терапии: левоцетиризин. *Врачу-практику*, 2012, 3(89), V/VI.
- Ciprandi G, Cirillo IG, Vizzaccaro A, Tosca MA. Levocetirizine improves nasal symptoms and airflow in patients with persistent allergic rhinitis: a pilot study. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, 37(1): 25-29.
- Day JH, Ellis AK, Rafeiro E. Levocetirizine: a new selective H1 receptor antagonist for use in allergic disorders. *Drugs Today (Barc)*, 2004, 40(5): 415-421.
- Nettis E, Calogiuri GF, Di Leo E et al. Once daily levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *J. Asthma Allergy*, 2008, 2: 17-23.
- Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.И., Перфилова И.А. Левоцетиризин: современные аспекты применения при аллергических заболеваниях с точки зрения доказательной медицины. *Клиническая фармакология*, 2010, 5: 56-61.
- Frossard N, Strolin-Benedetti M, Purohit A, Pauli G. Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2008, 65(2): 172-179.
- Gillman S, Gillard M, Benedetti MS. The Concept of Receptor Occupancy to predict clinical Efficacy: a Comparison of second Generation H1-antihistamines. *Allergy Asthma Proc*, 2009, 30: 366-376.
- Gillard M et al. Histamine H1-receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H1-antihistamines. *Inflamm Res*, 2005, 54: 367-369.
- Benedetti MS et al. Evaluation of the receptor occupancy by desloratadine and levocetirizine in allergic subjects. *World Allergy Org. J.*, 2007, Abs 514: S163-S164.
- Lipworth BJ, White PS. Allergic inflammation in the unified airway: start with the nose. *Thorax*, 2000, 55(10): 878-881.
- Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Tosca MA. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clin. Exp. Allergy*, 2004, 34(6): 958-964.
- De Blic J, Wahn U, Billard E et al. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr. Allergy Immunol*, 2005, 16(3): 267-275.
- Simons FE. Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study Group H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol*, 2007, 99(3): 261-266.
- Bachert C. *Clinical and Experimental Allergy Review*, 2005, 5: 40-43.
- Bousquet J et al. for XPERT study group. *Allergy*, 2005, 60(6): 788-794.
- Pasquali M, Baiardini I, Rogkakou A et al. Levocetirizine in persistent allergic rhinitis and asthma: effects on symptoms, quality of life and inflammatory parameters. *Clin. Exp. Allergy*, 2006, 36(9): 1161-1167.
- Таха Т.В. Применение левоцетиризина в лечении зудящих дерматозов. *РМЖ*, 2009, 6: 402.
- Отчет о результатах клинического исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата Левоцетиризин («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия) и Ксизал® (левоцетиризин) производства «ЮСБ Фаршим С.А.» (Швейцария). 2015.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Аллервэй®.



АЛЛЕРВЭЙ

левоцетиризин

ИННОВАЦИОННЫЙ
ПРЕПАРАТ
ОТ АЛЛЕРГИИ ПО
ДОСТУПНОЙ ЦЕНЕ



Блокирует 90%
гистаминовых
рецепторов^{1,3}



Начало
действия через
12 минут²



Длительный
прием до 18
месяцев²



1 таблетка
стойкий эффект
на 24 часа²

Рег. №ЛП-004008 от 07.12.2016г



10 таблеток
для курсового
применения



30 таблеток
для длительного
применения

1. Gillard M et al. Histamine H1 receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H1-antihistamines. Inflamm Res. 2005 Sep;54(9):367-9.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аллервэй. ЛП-004008-011216.

3. Трусова О.В., Коростовцев Д.С. Левоцетиризин (Ксизал). Характеристика препарата и опыт клинического применения //

Аллергология. — 2006. — № 2. — С. 3—11.

Вниманию медицинских работников. Для конференций. Реклама. При возникновении вопросов обращаться в ООО «Др. Редди'с Лабораторис», Россия, 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр. 1. тел/факс: +7(495) 783-29-01; сайт компании: www.drreddys.com

В.М. СВИСТУШКИН, д.м.н., профессор, **С.В. СТАРОСТИНА**, д.м.н., профессор, **Е.Б. РАКУНОВА**
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ГРАНУЛЕМ ГОРТАНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ

Гранулемы в зоне голосового отростка черпаловидного хряща (контактные) развиваются вследствие микротравмы, хронического кашля, гастроэзофагеального рефлюкса, перенапряжения голоса и психосоматических особенностей. В статье приведены данные обзора литературы по проблеме лечения гранулем гортани: хирургическое лечение показано при неэффективности консервативного лечения, а также при наличии образований, стенозирующих просвет гортани и требующих морфологической верификации. В Клинике болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 2014 по 2017 г. наблюдалось 8 пациентов: одна пациентка с постинтубационными гранулемами успешно прооперирована, рецидива нет в течение 6 месяцев. Семь пациентов проходят лечение по поводу гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, на фоне чего в одном случае отмечен полный регресс гранулемы; пяти больным проведено хирургическое удаление гранулемы, из них у трех не было рецидива, а у двух отмечено повторное появление гранулем спустя 6 месяцев, по поводу чего они реоперированы. Интраоперационное применение радиоволнового аппарата при удалении гранулемы с последующей коагуляцией места ее прикрепления очевидно уменьшает риск рецидива.

Ключевые слова: гранулема гортани, контактная гранулема, постинтубационная гранулема, радиоволновая хирургия.

V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., S.V. STAROSTINA, MD, Prof., E.B. RAKUNOVA

TREATMENT EXPERIENCE OF PATIENTS WITH LARYNGEAL GRANULOMA USING HIGH-ENERGY SURGICAL EQUIPMENT

ENT Department of I.M. Sechenov First Moscow state medical university, Moscow, Russia

Contact vocal process granuloma causative factors are gastroesophageal reflux, intubation trauma, and vocal abuse and psychosomatics. Treatment includes proton pump inhibitors, voice therapy, psychotherapy and surgical excision in case of inefficiency of conservative methods or in patients with clinical symptoms of laryngeal stenosis. The literature review and our experience of laryngeal granuloma treatment presented in this article. In ENT Department of I.M. Sechenov First Moscow state medical university 8 patients with laryngeal granuloma were treated. 1 patient with postintubation bothsides granuloma underwent a surgical excision under general anesthesia, followed up for 6 months and had no recurrence. 7 patients (6 males and 1 female) were treated with proton pump inhibitors due to they had gastroesophageal reflux disease. In 1 case contact granuloma reduced after 3 month conservative therapy without recurrence. One patient was non compliant. In 5 others microsurgical treatment performed. 2 of them had recurrent granuloma after 6 months and underwent repeated microsurgical excision using radiofrequency ablation. According the world and our own experience high-energy surgical equipment is recommended to be used in recurrent laryngeal granuloma to reduce it's recurrence rate.

Keywords: laryngeal granuloma, radiofrequency surgery, recurrent contact granuloma of larynx, postintubation granuloma.

Диагностика и лечение доброкачественных и опухолеподобных заболеваний гортани (ДОЗГ) являются актуальным вопросом современной оториноларингологии по причине того, что к ним относят различные по морфологии и этиологии возникновения образования, которые требуют дифференциальной диагностики и индивидуального подхода к тактике ведения. Доброкачественными образованиями гортани являются эпителиальные, соединительнотканые, невrogenные и миогенные опухоли. К опухолеподобным заболеваниям относят узелки голосовых складок, полипы, кисты и неспецифические гранулемы [1–4]. Частота встречаемости ДОЗГ составляет 55–70% среди продуктивных процессов верхних дыхательных путей, в частности, полипы составляют 39–68%, папилломы – 24–59%, отек Рейнке – 5,5%, кисты – 5%, неспецифические гранулемы – 3–4%, амилоидоз – менее 1% [3–5].

Гранулемы в зоне голосового отростка черпаловидного хряща развиваются вследствие хронического воспали-

ния в задней трети голосовой складки, где плохо развит подэпителиальный слой. Причиной также могут послужить микротравма гортани и трахеи, затяжной кашель, гастроэзофагеальный и фаринголарингеальный рефлюкс и психосоматические особенности. Гранулемы встречаются чаще у мужчин 40–50 лет, не имеют тенденции к малигнизации. Частота рецидивов составляет 92%, в т. ч. после удаления образования с обнажением перихондрия голосового отростка черпаловидного хряща [6–7]. В отличие от истинных постинтубационных гранулем развиваются у пациентов как позднее осложнение интубации в 26,7–44% случаев (срок развития до 4 недель), чаще у женщин ввиду анатомической «узости» гортани [8, 9]. Постинтубационные гранулемы требуют динамического наблюдения, зачастую регрессируют самостоятельно в течение 3 месяцев и не имеют склонности к рецидивированию [9, 10].

За последнее десятилетие в отечественной и зарубежной литературе появляется большое количество публика-

ций, посвященных вопросу диагностики и тактики лечения пациентов с гранулемами гортани. Учитывая полиэтиологический характер заболевания, подход к лечению этой категории пациентов должен носить мультидисциплинарный характер. В план обследования пациентов с выявленной гранулемой гортани необходимо включать консультации гастроэнтеролога, психоневролога, фониатра, акустический анализ голоса. Неправильные навыки фонации также способствуют перманентной травме слизистой оболочки голосовых отростков черпаловидных хрящей и требуют фонопедической коррекции [3–5].

Неспецифические гранулемы (контактные и интубационные) проходят две стадии развития: стадия незрелой и – вторая – зрелой гранулемы. Консервативному лечению поддаются незрелые контактные гранулемы. При зрелых контактных и постинтубационных гранулемах показано хирургическое лечение. При этом высокой эффективностью отличаются операции с пластикой послеоперационной раны эпителиальным лоскутом на ножке, сформированным из эпителиального покрова зрелой гранулемы. Хирургическое лечение более эффективно с применением радиоволнового дезинтегратора [11, 12].

В России и за рубежом в качестве консервативного лечения пациентам с истинными гранулемами гортани проводится антирефлюксная терапия в сочетании с местными противовоспалительными препаратами, применяемыми ингаляционно, а также фонопедия. В Японии в 2016 г. проведено сравнительное исследование эффективности консервативного и хирургического лечения пациентов с контактными гранулемами гортани на фоне гастроэзофагеального рефлюкса. В ходе обследования 51 пациента определено, что процент рецидива значительно ниже после консервативного лечения, чем после хирургического удаления без проведения антирефлюксной терапии [13]. В качестве консервативного лечения пациентов с контактными гранулемами голосового отростка используются различные варианты. Так, в США опубликованы результаты наблюдения 54 пациентов в период с 1995 по 2008 г. (67 случаев гранулем, из них 20 – постинтубационные), которым назначались ингаляции с кортикостероидами (триамцинолон 300 мкг 3 р/день) в сочетании с приемом ингибиторов протонной помпы с хорошим терапевтическим эффектом. У всех пациентов гранулема голосового отростка лизировалась, лишь у троих был отмечен рецидив. Из побочных эффектов описано развитие кандидоза глотки у одного больного [14].

В Великобритании Karkos P. et al. (2014) опубликовали обзор литературы по проблеме выбора оптимальной схемы лечения пациентов с гранулемой гортани. Методом выбора является антирефлюксная терапия, которая в сочетании с изменением образа жизни и фонопедией снижает риск рецидива новообразования. Лазерное хирургическое удаление более эффективно в сравнении с традиционным «холодным» методом, особенно при удалении рецидивирующих гранулем [15].

Согласно отечественным данным, среди больных с гранулемами гортани выявлена высокая распространенность психических расстройств. Описано наблюдение 45

пациентов с гранулемой гортани, которые страдали расстройствами тревожно-депрессивного спектра. Проводимая психофармакотерапия привела к снижению частоты рецидивов гранулем [16, 17].

Несмотря на вариабельность проводимой консервативной терапии, процент рецидивирования гранулем остается высоким. Однако зарубежные коллеги рекомендуют хирургическое лечение только с целью исключения злокачественного процесса или в случае больших размеров гранулем, стенозирующих просвет голосовой щели [18, 19].

Возможности хирургического лечения гранулем гортани также совершенствуются. Так, в Японии Hirano S. et al. (2002) описали опыт удаления гранулем в зоне голосового отростка черпаловидного хряща под фиброэндоскопическим контролем в условиях местной анестезии. Было прооперировано 27 пациентов, из них 4 – с интубационной и 23 – с контактной гранулемой. Автор отмечает, что постинтубационные гранулемы не рецидивировали, тогда как у 10 пациентов наблюдались рецидивы контактных гранулем. У данной группы гранулемы удалялись тем же методом под местной анестезией до трех раз. В данной связи автор подчеркивает, что использование фиброоптического оборудования при удалении рецидивирующих гранулем облегчает процедуру для пациента и хирурга [20].

В России и за рубежом в качестве консервативного лечения пациентам с истинными гранулемами гортани проводится антирефлюксная терапия в сочетании с местными противовоспалительными препаратами, применяемыми ингаляционно, а также фонопедия

В работе Карпищенко С.А. (2004) подробно описана методика хирургического лечения гранулем гортани при помощи СО₂-лазера. Отмечено частое рецидивирование образований на широком основании вне зависимости от применяемого хирургического инструментария. Оптимальной, по мнению автора, является контактная лазерная техника при малой мощности излучения, когда торец волокна вводится в толщу образования. Впоследствии гранулема, подвергнутая внутритканевому разогреву, лизируется; происходит эпителизация голосового отростка черпаловидного хряща. Залогом предотвращения рецидива также является правильное ведение больного (соблюдение режима питания и голосового покоя) в послеоперационном периоде. Рецидивирование контактных гранулем наблюдалось в 2 случаях из 9, из них у одного больного после антирефлюксной терапии с соблюдением режима питания произошло самопроизвольное отторжение гранулемы через 2 месяца после операции [21].

L. Chung et al. (2015) привели опыт удаления гранулем гортани микроинструментарием и СО₂-лазером, после чего дефект слизистой оболочки ушивали рассасывающимся материалом 8,0, затем вводили ботулотоксин в 4 точки. У пациентов после инъекций ботулотоксина отмечалось нарушение подвижности голосовой складки в

течение 2–3 дней, благодаря чему удалось избежать излишней травматизации раневой поверхности. Через месяц после операции наблюдалось хорошее заживление раневой поверхности у всех 28 пациентов, однако сохранялось ограничение подвижности голосовой складки; спустя 3 месяца подвижность полностью восстанавливалась. Наблюдение за пациентами проводилось более года: только в одном случае отмечен рецидив гранулемы. Однако авторы указывают на то, что данный метод лечения не может быть применим у пациентов голосо-речевых профессий [22].

В Турции (2013) было описано наблюдение 21 пациента, которым проводилось удаление гранулемы голосового отростка черпаловидного хряща после курсов консервативного лечения, включавших антирефлюксную терапию и фонопедию, которые были неэффективны. После удаления гранулемы в условиях прямой микроларингоскопии проводились инъекции ботулотоксина типа А в область щиточерпаловидных и латеральной перстне-черпаловидной мышцы. Только у 3 пациентов наблюдались рецидивы гранул, в связи с чем проводились дополнительные инъекции ботулотоксина амбулаторно, а одному больному потребовалась повторная госпитализация для реоперации [23, 24].

По данным ретроспективного мультицентрового исследования, проведенного в 18 клиниках Южной Кореи в течение 4 лет, на основании 590 наблюдений гранул гортани ученые рекомендуют начинать лечение данной группы пациентов с назначения антирефлюксной терапии, фонопедии и соблюдения голосового режима. Хирургическое лечение показано в случае неэффективности вышеуказанных методов, к тому же удаление гранул с последующим применением ботулотоксина эффективно в отношении рецидивирующих образований [25]. Таким образом, инъекции ботулотоксина предотвращают форсированное смыкание черпаловидных хрящей во время фонации, что минимизирует травму слизистой оболочки, которая способствует рецидиву гранулемы [26].

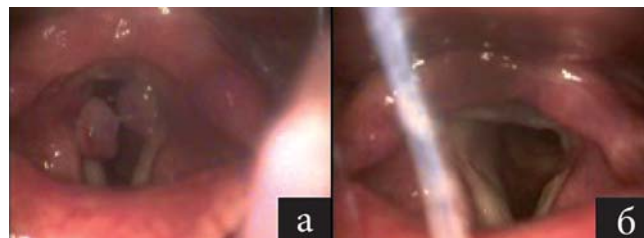
В отдельных случаях при неэффективности всех вышеописанных методов лечения пациентов с гранулемой гортани прибегают к лучевой терапии [27–30]. В Китае (2011) опубликовано ретроспективное исследование 15 пациентов с рецидивирующей гранулемой гортани, перенесших два и более оперативных вмешательства после неэффективных курсов консервативного лечения. Всем пациентам проводилась 3D-конформная лучевая терапия сразу после удаления гранулемы в течение 5 дней, общая доза излучения не превышала 15 Гр. В течение последующих трех лет после лечения не отмечалось рецидивов. Авторы рекомендуют иметь в виду возможность радиотерапии у пациентов с гранулемами гортани в случае неэффективности всех остальных методов лечения. При этом использование низких доз излучения позволяет минимизировать ранние и отсроченные побочные эффекты, в том числе избежать озлокачивания [31].

В Клинике болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 2014 по 2017 г. наблюдалось 8 пациентов с диагнозом «Гранулема гортани». Больные

предъявляли жалобы на ощущение инородного тела, дискомфорт, периодически возникающие болевые ощущения в области гортани. Пациенты не имели повышенной голосовой нагрузки в анамнезе. Всем пациентам амбулаторно проводилось обследование ЛОР-органов, в том числе фиброларингоскопия и ларингостробоскопия, консультация гастроэнтеролога. У 7 пациентов (6 мужчин и 1 женщина) был установлен сопутствующий диагноз «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)». У одной пациентки развитию двусторонних гранул голосовых отростков черпаловидного хряща предшествовал перенесенный 2 месяца назад эндотрахеальный наркоз с продленной интубацией в течение суток. Симметричные гранулемы типичного вида размерами 5 × 6 мм, стенозирующие просвет гортани, были удалены под общей анестезией при прямой микроларингоскопии «холодным» микроинструментарием. При этом следует отметить анатомическую «узость» гортани, что является предрасполагающим фактором в развитии гранул как осложнений интубации. За полугодовой период наблюдения рецидива не отмечено (рис. 1).

Рисунок 1. Ларингоскопическая картина

а – двусторонние постинтубационные гранулемы голосовых отростков черпаловидных хрящей; б – через 3 месяца после удаления двусторонних постинтубационных гранул голосовых отростков черпаловидных хрящей



Всем больным с сопутствующей ГЭРБ проводилась антирефлюксная терапия, согласованная с гастроэнтерологом. В одном случае отмечен полный регресс гранулемы на фоне лечения через 3 месяца, рецидива не наблюдалось. У одного больного отсутствовала приверженность к антирефлюксной терапии и регулярность контрольных осмотров: ларингоскопическая картина сохраняется без существенной динамики в течение 8 месяцев.

Пяти пациентам после курса консервативного лечения по поводу ГЭРБ при сохранении жалоб и отсутствии динамики проведено хирургическое удаление контактных гранул. В 2 случаях проводилось инструментальное удаление гранулемы на широком основании, после чего зона скальпированной слизистой голосового отростка черпаловидного хряща была коагулирована радиоволновым электродом аппарата Curis. Пациенты выписаны с рекомендациями наблюдения гастроэнтеролога, соблюдения режима питания и допустимой голосовой нагрузки. За время наблюдения гранулемы у данных пациентов не рецидивировали. Также рецидива гранулемы не было отмечено у пациента, оперированного радиоволновым методом и соблюдавшего в послеоперационном периоде

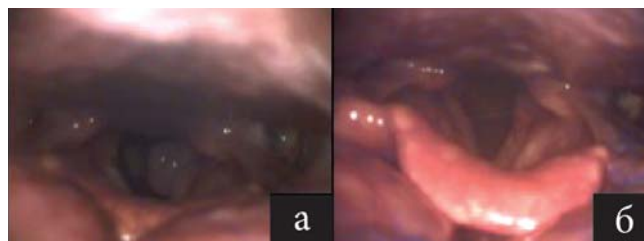
рекомендации гастроэнтеролога. Однако у 2 пациентов при отсутствии эффекта от консервативного лечения проводилось удаление гранулемы «холодным» методом подлежащей слизистой оболочки: спустя 6 месяцев возникли рецидивы роста гранулем. Одному из них потребовалось трехкратное ежегодное вмешательство по удалению гранулемы на широком основании, в последнем случае – с применением радиоволнового метода. У данного пациента на фоне антирефлюксной терапии наблюдалась инволюция вновь рецидивирующей незрелой контактной гранулемы при наблюдении в течение года.

Также под нашим наблюдением находится пациентка, нерегулярно получающая антирефлюксную терапию с контактной гранулемой на ножке в зоне голосового отростка черпаловидного хряща: оперирована дважды, за полугодовой период наблюдения рецидива не отмечено (рис. 2).

Принимая во внимание широкую распространенность контактных гранул гортани, склонных к упорному течению и рецидивированию, требуется комплексный подход к ведению данной группы пациентов, включающий в себя проведение антирефлюксной терапии, фонопедии и

Рисунок 2. Ларингоскопическая картина

а – рецидивирующая контактная гранулема на ножке в зоне голосового отростка черпаловидного хряща слева; б – 5-е сутки после удаления гранулемы радиоволновым аппаратом



соблюдение голосового режима. При неэффективности консервативной терапии, наличии образований больших размеров, стенозирующих просвет гортани, а также с целью морфологической верификации диагноза проводится хирургическое лечение. Приведенные мировые наблюдения показывают, что для удаления рецидивирующих гранул целесообразно применять высокоэнергетические (радиоволновые или лазерные) методы.



ЛИТЕРАТУРА

- New GB, Eric JB. Benign tumors of the larynx: a study of 722 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1938, 28: 841.
- Barnes L. Diseases of the larynx, hypopharynx, and oesophagus. In: Textbook surgical pathology of head and neck, Chapter 5, 2nd revised and expanded, in Chapter 1. New York/Basel, Marcel Dekker, 2001: 151-154.
- Дайхес Н.А., Романенко С.Г., Нажмудинов И.И., Гусейнов И.Г. Клинические рекомендации «Доброкачественные и предраковые заболевания гортани». М., 2014.
- Мустафаев Д.М. Микрохирургическое лечение доброкачественных новообразований гортани с применением НО: YAG и КТР лазеров : автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2008.
- Карпищенко С.А. Воспалительные заболевания голосовых складок. *Consilium medicum*, 2004, 10: 792-8.
- Storck C, Brockmann M, Zimmermann E, Nekahm-Heis D, Zorowka PG. Laryngeales Kontaktgranulom. Ätiologie, Symptomatik, Diagnose und Therapie. *Laryngeal granuloma. Aetiology, clinical signs, diagnostic procedures, and treatment. HNO*, 2009 Oct, 57(10): 75-80. DOI: 10.1007/s00106-008-1778-y.
- Devaney KO, Rinaldo A, Ferlito A. Vocal process granuloma of the larynx-recognition, differential diagnosis and treatment. *Oral Oncol*, 2005 Aug, 41(7): 666-9. DOI:10.1016/j.oraloncology.2004.11.002.
- Wang CP, Ko JY, Wang YH, Hu YL, Hsiao TY. Vocal process granuloma - A result of long-term observation in 53 patients. *Oral Oncol*, 2009 Sep, 45(9): 821-5. DOI:10.1016/j.oraloncology.2009.01.008.
- Mota L, Cavalho G, Brito V. Laryngeal complications by orotracheal intubation: Literature review. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2012 June, 16(2). São Paulo Apr.
- Бобров В.М. Хирургическое лечение постинтубационной гранулемы гортани. *Российская оториноларингология*, 2004, 2: 33-35.
- Паламдоржийн Ганчимэг. Неспецифические гранулемы гортани (клиника, диагностика и лечение): автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2005.
- Антонов В.Ф., Паламдоржийн Ганчимэг, Антонив Т.В., Бондарева А.В. Неспецифические постинтубационные гранулемы гортани. Материалы 3-й Российской Научно-практической конференции. М., 2004: 114-115.
- Kobayashi R, Tsunoda K, Ueha R, Fujimaki Y, Nito T, Yamasoba T. Role of Lifestyle modifications for patients with laryngeal granuloma caused by gastro-esophageal reflux: comparison between conservative treatment and the surgical approach. *Acta Otolaryngologica*, 2016: 1-4.
- Hillel AT, Lin LM, Samlan R, Starmer H, Leahy K, Flint PW. Inhaled triamcinolone with proton pump inhibitor for treatment of vocal process granulomas: a series of 67 granulomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2010 May, 119(5): 325-30.
- George M, Van Der Veen J, Atkinson H, Dwivedi R, Kim D, and Repanos C. (2014). Vocal Process Granulomas. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*, 123(5): 314-320.
- Крюков А.И., Вельтищев Д.Ю., Романенко С.Г., Серавина О.Ф., Зельтынь А.Е. Гранулемы гортани. Материалы конференции II Междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 27–29 мая 2014).
- Вельтищев Д.Ю., Зельтынь А.Е., Серавина О.Ф., Романенко С.Г. Расстройства тревожно-депрессивного спектра у больных с заболеваниями гортани. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 115(5): 15-19. DOI:10.17116/jnevro2015115515-19.
- Hoffman HT, Overholt E, Karnell M, McCulloch TM. Vocal process granuloma. *Head Neck*, 2001 Dec, 23(12): 1061-74.
- Wang CP, Ko JY, Wang YH, Hu YL, Hsiao TY. Vocal process granuloma - A result of long-term observation in 53 patients. *Oral Oncol*, 2009 Sep, 45(9): 821-5. DOI:10.1016/j.oraloncology.2009.01.008.
- Hirano S, Kojima H, Tateya I, Ito J. Fiberoptic laryngeal surgery for vocal process granuloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2002 Sep, 111(9): 789-93.
- Карпищенко С.А. Контактный лазер в фонохирургии неспецифических гранул гортани. Вести. ВМА, 2002, 9 2: 53-57.
- Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. Surgical excision and botulinum toxin A injection for vocal process granuloma. *Article in Chinese*, 2015 Jan, 29(2): 140-3.
- Yilmaz T. Recurrent Contact Granuloma Experience With Excision and Botulinum Toxin Injection Recurrent Contact Granuloma. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 2013, 139(6): 579.
- Yilmaz T, Kayahan B, Günaydin R, Kuşçu O, Söze T. Botulinum Toxin A for Treatment of Contact Granuloma. *Journal of Voice*, 2016, 30(6): 741-743.
- Lee S, Hong H, Choi S, Sun D, Park Y, Lee B et al. Comparison of treatment modalities for Contact granuloma: A Nationwide Multicenter Study. *The Laryngoscope*, 2013, 124(5): 1187-1191.
- Nasri S, Sercarz J, Mcalpin T, Berke G. Treatment of vocal fold granuloma using botulinum toxin type A. *The Laryngoscope*, 1995, 105(6): 585-588.
- Holinger PH, Johnston KC. Contact ulcer of the larynx. *JAMA*, 1960, 172: 511-515.
- Davy AO. Laryngeal granuloma, with special reference to cases in Australia. *Med J Aust*, 1959, 46: 617-620.
- Harari PM, Blatchford SJ, Coulthard SW, Cassady JR. Intubation granuloma of the larynx: successful eradication with low-dose radiotherapy. *Head Neck*, 1991, 13: 230-233.
- Mitchell G, Pearson CR, Henk JM, Rhys-Evans P. Excision and low-dose radiotherapy for refractory laryngeal granuloma. *J Laryngol Otol*, 1998, 112: 491-493.
- Wang J, Shi M, Xia Y, Luo S, Fu X, Xiao F et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for refractory laryngeal granuloma. *Tumori*, 2011, 97: 345-349.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА УЗКОСПЕКТРАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРТАНИ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Эндоскопический метод считается ведущим в визуализации слизистой оболочки органов верхнего отдела дыхательных путей. Благодаря новым опциям, встроенным в современные видеоэндоскопические системы, имеется возможность определения начальных изменений в сосудистой структуре слизистой оболочки, которые, как известно, могут быть верными предвестниками развития злокачественного процесса.

NBI-эндоскопия (narrow band imaging – изображение в узком спектре света) является одним из новейших методов оптической визуализации, которая позволяет усовершенствовать диагностические возможности стандартной эндоскопии за счет селективного улучшения контрастности кровеносных сосудов. Этот эффект достигается путем изменения стандартного светового спектра за счет фильтра, встроенного в источник света, который поглощает все длины волн, кроме двух: 412 и 540 нм. Световые волны определенного спектра поглощаются исключительно гемоглобином. Таким образом, сеть капилляров на поверхности слизистой оболочки окрашена в коричневый цвет, а венозная сеть подслизистого слоя окрашена в голубой цвет, что дает возможность очень четко визуализировать их на фоне однородно окрашенной слизистой оболочки.

В статье приведен обзор данных мировой литературы о диагностической эффективности метода NBI-эндоскопии, охватывающий также возможности интраоперационного применения данной методики. Также приведены клинические случаи, на примере которых показаны возможные области применения.

Ключевые слова: эндоскопия, узкоспектральная эндоскопия, рак гортани, злокачественные новообразования.

V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., N.D. CHUCHUEVA

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

USE OF NARROW SPECTRAL ENDOSCOPY METHOD IN DIAGNOSTICS OF MALIGNANT LARYNX DISEASES: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATIONS

It is generally agreed today that that endoscopy is the main method for the visualization of the mucosa of the upper air-digestive tract. What is more we can see early changings in the vascular structure due to modern technologies that are combined with endoscopy.

NBI (narrow band imaging) endoscopy is one of the most modern optic method that allows to enhance the facilities of standard white light endoscopy. It can be achieved by enhancing of contrast of the vessels. This effect can be gained by means of optical color separation filters that modify the spectral features. The filter is placed in the optical system of the illumination and cuts all wavelengths in illumination except two narrow wavelengths: 415 nm and 540 nm. Narrow band illumination is strongly absorbed by hemoglobin. As a result, capillaries on the mucosal surface are presented in brown on the monitor, and veins in the submucosal surface are displayed in cyan.

In the present article we propose the world literature review considering the diagnostic effectiveness of NBI endoscopy. We included available information about perioperative application of this diagnostic method as well. And we proposed several clinical cases.

Keywords: endoscopy, narrow band imaging, larynx, head and neck cancer.

ВВЕДЕНИЕ

Эндоскопический метод считается ведущим в визуализации слизистой оболочки органов верхнего отдела дыхательных путей, являясь наиболее надежным в определении поверхностного распространения плоскоклеточного рака данной локализации. Благодаря новым опциям, встроенным в современные видеоэндоскопические системы, имеется возможность определения начальных

изменений в сосудистой структуре слизистой оболочки, которые, как известно, могут быть верными предвестниками развития злокачественного процесса [1, 2].

На данный момент новейшими и активно развивающимися являются технологии, основанные на изменении длин световых волн. Ранее всего была разработана технология NBI-эндоскопии (narrow band imaging – изображение в узком спектре света), которая позволяет усовершенствовать диагностические возможности стандартной эндоскопии.

К таким новым опциям относятся как методики, основанные на окрашивании слизистой оболочки витальными красителями, так и новые световые технологии.

В России, как и во многих странах, наибольший опыт использования узкоспектральной эндоскопии был накоплен в гастроэнтерологии. В течение последних лет NBI-эндоскопия нашла активное применение также в оториноларингологии, что отразилось в значительном количестве мировых публикаций, освещающих эффективность данного метода исследования в диагностике

ЛОР-заболеваний. В настоящее время методы биологической эндоскопии, в т. ч. узкоспектральные технологии, активно внедряются и в отечественную практику.

ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ NBI-ТЕХНОЛОГИИ

Впервые NBI-технология была представлена и опробована в клинических условиях в 1999 г. Изначально она генерировала лишь черно-белый монохромный цвет, что ограничивало ее диагностические возможности и делало малопривлекательной в клинических условиях. Проблема была решена применением обновленных фильтров и созданием прототипа, включающего специальную схему для цветного дисплея NBI. С течением времени диагностические возможности режима NBI значительно возросли. С декабря 2005 г. система NBI, разработанная фирмой Olympus, стала доступной всем странам [3].

Технология NBI-эндоскопии имеет возможность селективно улучшать контрастность кровеносных сосудов. Она основана на изменении стандартного светового спектра оптическими фильтрами, которые сужают пропускную способность эндоскопа для проходящего светового пучка [4]. Фильтр, встроенный в источник света, поглощает все длины волн, кроме двух – 412 нм и 540 нм. Световые волны определенного спектра поглощаются исключительно гемоглобином. Таким образом, сеть капилляров на поверхности слизистой оболочки, окрашена в коричневый цвет, а венозная сеть подслизистого слоя, окрашена в голубой цвет, что дает возможность очень четко визуализировать их на фоне однородно окрашенной слизистой оболочки [5].

КЛАССИФИКАЦИЯ СОСУДИСТЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ ПРИ NBI-ЭНДОСКОПИИ

Основной диагностической возможностью NBI-эндоскопии является определение очагов неоплазии. Они визуализируются как хорошо очерченные коричневые или темно-коричневые области с разбросанными темными точками на фоне нормальной слизистой оболочки, видимой в сине-зеленом свете [6].

Многие авторы при проведении исследований эффективности узкоспектральной эндоскопии используют вышеописанные принципы. Однако в 2010 г. Ni с соавт. [7], обследовав 85 пациентов с патологией гортани предложили подробную классификацию изменений сосудистой архитектоники слизистой оболочки гортани, выявляемых при NBI-эндоскопии. Ими было предложено 5 типов сосу-

дистого строения, основой которых является наличие или отсутствие интраэпителиальных капиллярных петель (ИКП). При первом типе ИКП практически не видны, однако четко визуализируются косо направленные и древовидно-ветвящиеся капилляры малого размера. Второй тип также характеризуется отсутствием ИКП и увеличенным диаметром капилляров. При третьем типе участки ороговевающего эпителия скрывают сосудистый рисунок. Для четвертого типа характерно наличие разветвленных и расширенных ИКП, визуализирующихся в виде разбросанных по слизистой оболочке небольших темных точек. Пятый тип авторами был подразделен на три подтипа. При Va-подтипе определяются различной формы значительно расширенные и плотно расположенные друг к другу ИКП. Подтип Vb характеризуется уже разрушенными ИКП, остатки которых представлены в виде расширенных, удлинённых и сплетающихся между собой микрососудов. При Vc-подтипе поверхность образования некротизирована, а ИКП имеют еще более причудливую разветвленную форму, визуализируются в виде коричневых пятен беспорядочно разбросанных по поверхности образования.

Однако необходимо учитывать данные, приведенные в другом исследовании: ИКП, визуализирующиеся при NBI в виде разного размера темных точек, не для всех анатомических областей одинаково характерны. В частности, авторы выявили статистически значимую корреляцию между гистологически подтвержденным раком и NBI-признаками неоплазии, проявляющимися в виде темных точек в анатомических областях с неороговевающим многослойным плоским эпителием. Однако при выраженной лимфоидной гиперплазии в этих зонах признаки неоплазии могут быть замаскированы. При этом в анатомических областях, покрытых ороговевающим многослойным плоским эпителием, NBI-признаки неоплазии могут быть также замаскированы толщиной эпителия [8].

МИРОВОЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ NBI-ЭНДОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ГОРТАНИ

Watanabe с соавт. одними из первых провели исследование эффективности NBI-эндоскопии в диагностике рака органов головы и шеи. За два года они обследовали 667 пациентов и получили впечатляющие результаты: чувствительность, специфичность и точность стандартной эндоскопии и NBI-эндоскопии составила 51, 99, 96 и 97, 98, 98% соответственно [9].

Годом позже эта же группа авторов сообщили о возможностях NBI-эндоскопии в дифференциальной диагностике между дисплазиями разной степени. В этом же исследовании была приведена информация о ложноположительных результатах вследствие наличия кератинового слоя на поверхности образования [10].

Ni с соавт., помимо предложенной ими классификации сосудистых изменений, также привели данные о значительно превосходящей точности и специфичности NBI-эндоскопии по сравнению со стандартной эндоскопией в белом свете [7].

Рабочая группа доктора Kraft обследовали 250 пациентов с жалобами на дисфонию в стандартном режиме и режиме NBI. И снова чувствительность и точность у NBI-эндоскопии оказались выше, чем у стандартной. Однако специфичность была практически одинаковая у обоих методов. При NBI-эндоскопии было получено всего 2 ложноотрицательных результата, тогда как стандартная

эндоскопия не выявила целых 14 злокачественных и предраковых изменений. В целом авторы пришли к выводу, что NBI-эндоскопия легко дифференцирует злокачественные и предраковые поражения гортани от доброкачественных образований [11].

Qi с соавт., обследовав более тысячи пациентов при помощи NBI эндоскопии, предварительно установили диагноз рака у 166 пациентов из 168 гистологически подтвержденных [12].

В еще одном исследовании также приводятся обнадеживающие данные о диагностической эффективности метода NBI-эндоскопии. Чувствительность, специфичность и точность составили 97,4, 84,6, 92,7% соответственно [13].

При папилломатозе гортани наиболее часто описывались ложноположительные результаты. Lukes с соавт. поставили цель определить различия между карциномой и папилломатозом гортани при интраоперационном NBI-обследовании. Несмотря на то что они использовали эндоскоп с 150 кратным увеличением, выводом явилось то, что основное отличие заключается в клинической картине: признаки неоплазии, выявляемые в режиме NBI, и макроскопические признаки папилломатоза [14].

Качество применяемой в эндоскопическом обследовании камеры имеет огромное значение. Этот факт кажется неоспоримым, однако Piazza и соавт. наглядно показали это в своем исследовании [15]. Авторы пришли к выводу, что несмотря на то, что NBI-технология значительно помогает в выявлении ранних проявлений рака гортани, значительно лучших результатов можно добиться, используя HD камеру. В их исследовании четко было показано, что уровень диагностики повысился с 20,8% (без HDTV) до 42,7% (с HDTV). Годом позже эта группа авторов привела более детальную характеристику различий, полученных при использовании разного качества камер. По их данным, разница в чувствительности, специфичности и точности NBI и NBI с HD-камерой была существенная – 69, 87, 78 и 98, 83, 91% соответственно [16].

Одной из ключевых возможностей NBI-эндоскопии является интраоперационное определение краев резекции новообразования. Группа

Рисунок 1. При NBI-эндоскопии четко визуализируется участок измененного сосудистого рисунка. Была выполнена хордэктомия первого типа; по данным гистологического исследования, дисплазия низкой степени



Рисунок 2. При эндоскопии в белом свете четко визуализировались образования в области правого черпаловидного хряща и левой вестибулярной складки. При NBI-эндоскопии была выявлена значительно большая распространенность процесса. Под контролем эндоскопии в режиме NBI была выполнена прицельная биопсия

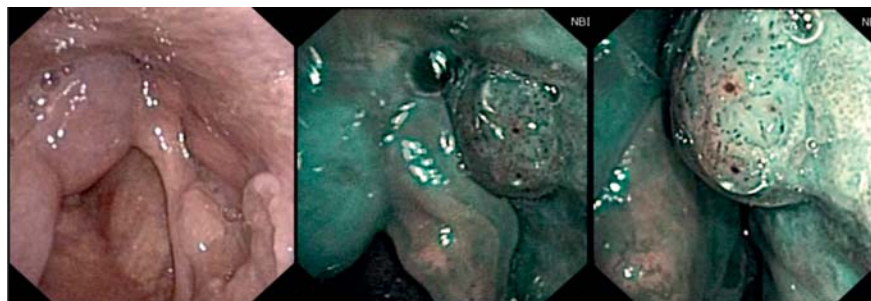


Рисунок 3. NBI-эндоскопия позволила убедиться в локализации процесса и определить более точную распространенность процесса. После выполнения биопсии в пределах здоровых тканей был поставлен диагноз «плоскоклеточный рак»



итальянских авторов наглядно показала, что интраоперационное применение NBI-эндоскопии значительно снижает процент вовлеченных при гистологическом исследовании краев с 23,7 до 3,6% [17].

NBI-технология также очень хорошо себя зарекомендовала в диагностике рака невыявленной первичной локализации [18–21].

В основном все исследователи концентрируются на определении распространенности злокачественного процесса. И только в одном исследовании авторы показали, что посредством NBI-эндоскопии возможно предположить глубину инвазии [22].

В мировой литературе приведено достаточно много информации о диагностической эффективности NBI-эндоскопии, однако некоторые аспекты затронуты вскользь и, на наш взгляд, представляют интерес для будущих исследований.

РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ NBI-ЭНДСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ГОРТАНИ

К сожалению, в России опыт использования NBI-эндоскопии для диагностики злокачественных образований гортани практически не озвучивается. Романенко С.Г. с коллегами в 2014 г. привели данные 36 обследованных пациентов. У 11 из них были выявлены изменения сосу-

дистого рисунка. При гистологическом исследовании у 4 был диагностирован плоскоклеточный рак, у 7 – дисплазия эпителия разной степени выраженности. У 10 пациентов с новообразованиями гортани было полное совпадение диагнозов, поставленных как при эндоскопическом, так и при гистологическом исследованиях. Авторы данного исследования также отметили, что NBI-эндоскопия имеет высокую диагностическую ценность [23].

ОПЫТ КАФЕДРЫ И КЛИНИКИ БОЛЕЗНЕЙ УША, ГОРЛА И НОСА ПЕРВОГО МГМУ ИМ И.М. СЕЧЕНОВА

В клинике болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова уже в течение нескольких лет активно применяется метод NBI-эндоскопии в ходе предоперационного обследования пациентов с различными новообразованиями гортани. Метод был эффективно применен для ранней диагностики злокачественных образований гортани (рис. 1), для проведения таргетной биопсии (рис. 2), определения распространенности процесса (рис. 3).

Именно NBI-эндоскопия помогла провести прицельную биопсию с последующим гистологическим исследованием, по результатам которой во всех случаях был установлен диагноз «плоскоклеточный рак». Пациенты были направлены для дальнейшего лечения в профильные медицинские учреждения.



ЛИТЕРАТУРА

- Kumagai Y, Toi M, Inoue H. Dynamism of tumour vasculature in the early phase of cancer progression: outcomes from oesophageal cancer research. *The Lancet Oncology*, 2002, 3: 604-10.
- Fujii S, Yamazaki M, Muto M, Ochiai A. Microvascular irregularities are associated with composition of squamous epithelial lesions and correlate with subepithelial invasion of superficial-type pharyngeal squamous cell carcinoma. *Histopathology*, 2010, 56: 510-22.
- Koen D. Endoscopic atlas of digestive tract: the capacity of high resolution and narrow band imaging. The translation from English to Russian by Budzinsky AA. Logosfera. 2012, 360.
- Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohya N, Machida H, Sano Y, et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt*, 2004, 9: 568-77.
- Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 2008, 138: 446-51.
- Cohen J. Comprehensive atlas of high resolution endoscopy and narrowband imaging. John Wiley & Sons, 2008.
- Ni XG, He S, Xu ZG, Gao L, Lu N, Yuan Z, et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology*, 2011, 125: 288-96.
- Lin YC, Wang WH, Lee KF, Tsai WC, Weng HH. Value of narrow band imaging endoscopy in early mucosal head and neck cancer. *Head & Neck*, 2012, 34: 1574-9.
- Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 2008, 138: 446-51.
- Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2009, 266: 1017-23.
- Kraft M, Fostiropoulos K, Gürtler N, Arnoux A, Davaris N, Arens C. Value of narrow band imaging in the early diagnosis of laryngeal cancer. *Head & Neck*, 2016, 38: 15-20.
- Qi X, Jin C, Yu D, Zhao X, Liu X, Cheng J, Zhang D. Clinical experiences of NBI laryngoscope in diagnosis of laryngeal lesions. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2014, 151: 68-69.
- Bertino G, Cacciola S, Fernandes WB, Fernandes CM, Occhini A, Tinelli C, Benazzo M. Effectiveness of narrow band imaging in the detection of premalignant and malignant lesions of the larynx: validation of a new endoscopic clinical classification. *Head & neck*, 2015, 37: 215-22.
- Lukes P, Zbrodsky M, Lukesova E, Chovanec M, Astl J, Betka JA, Plzak J. The role of NBI HDTV magnifying endoscopy in the prehistologic diagnosis of laryngeal papillomatosis and spinocellular cancer. *BioMed research international*. 2014.
- Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Del Bon F, Nicolai P, Peretti G. Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*, 2010, 267: 409-14.
- Piazza C, Cocco D, Del Bon F, Mangili S, Nicolai P, Peretti G. Narrow band imaging and high definition television in the endoscopic evaluation of upper aero-digestive tract cancer. *Acta otorhinolaryngologica italica*, 2011, 31: 70.
- Garofolo S, Piazza C, Del Bon F, Mangili S, Guastini L, Mora F, et al. Intraoperative narrow band imaging better delineates superficial resection margins during transoral laser microsurgery for early glottic cancer. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*, 2015, 124: 294-8.
- Ryu IS, Choi SH, Kim DH, Han MW, Roh JL, Kim SY, et al. Detection of the primary lesion in patients with cervical metastases from unknown primary tumors with narrow band imaging endoscopy: preliminary report. *Head & neck*, 2013, 35: 10-4.
- Shinozaki T, Hayashi R, Ebihara M, Miyazaki M, Daiko H, Saikawa M, et al. Narrow band imaging endoscopy for unknown primary tumor sites of the neck. *Head & neck*, 2012, 34: 826-9.
- Masaki T, Katada C, Nakayama M, Takeda M, Miyamoto S, Seino Y, et al. Usefulness and pitfall of Narrow band imaging combined with magnifying endoscopy for detecting an unknown head and neck primary site with cervical lymph node metastasis. *Auris Nasus Larynx*, 2012, 39: 502-6.
- Hayashi T, Muto M, Hayashi R, Minashi K, Yano T, Kishimoto S, et al. Usefulness of narrow-band imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *Japanese journal of clinical oncology*, 2010, hyp197.
- Tateya I, Morita S, Muto M, Miyamoto SI, Hayashi T, Funakoshi M, et al. Magnifying endoscope with NBI to predict the depth of invasion in laryngo-pharyngeal cancer. *The Laryngoscope*, 2015, 125: 1124-9.
- Romanenko SG, Malzeva IM, Krasnikova DI, Inosemzev AS. Differential diagnostic of premalignant larynx diseases by means of NBI endoscopy. Abstract book of II Interdisciplinary congress of head and neck diseases.

В.М. СВИСТУШКИН, д.м.н., профессор, **С.В. СТАРОСТИНА**, д.м.н., **Л.В. СЕЛЕЗНЕВА**
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ОПЫТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПЛАСТИКЕ ДЕФЕКТОВ ГОРТАНИ И ТРАХЕИ

(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ)

В статье приведен литературный обзор и анализ современных экспериментальных исследований, посвященных проблеме пластики дефектов гортани и трахеи. Представлено собственное экспериментальное исследование.

Ключевые слова: хронические стенозы гортани, пластика ларинготрахеальных дефектов, экспериментальные исследования.

V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., S.V. STAROSTINA, MD, L.V. SELEZNEVA

Sechenov First Moscow State Medical University

AN EXPERIMENTAL STUDIES IN THE PLASTIC DEFECTS OF LARYNX AND TRACHEA (the literature review and own experience)

This article describes the literature review and analysis of present international experimental studies in plastic of larynx and tracheal defects. Search of new solutions in laryngotracheal defect plastics of patients with combined stenosis is determined by relevance of the problem. Also represented our own experimental study.

Keywords: chronic stenosis of larynx, plastic of larynx and tracheal defects, an experimental studies.

Многоэтапная реконструктивная хирургия в сочетании с протезированием гортани и трахеи является наиболее перспективным методом, позволяющим восстанавливать анатомическую целостность органа и его функций у больных с хроническими сочетанными стенозами гортани. Однако после таких вмешательств часто остаются обширные ларинготрахеальные дефекты [1, 2].

На сегодняшний день существует множество способов пластики дефектов передней стенки гортани и трахеи с использованием биологических ауто- и аллотрансплантатов (хрящи, мышцы, кожные лоскуты) и искусственных материалов (никелид титана, марлекс, силикон, танталовые и капроновые сетки и др.), которые не всегда отвечают необходимым требованиям пластики по своим биоинертным свойствам и неспособности восстанавливать форму полых органов [3].

Продолжающиеся множественные экспериментальные исследования, направленные на поиск опорных имплантационных материалов для восстановления каркаса передней стенки гортани и трахеи, свидетельствуют об отсутствии в наше время стандартизированного подхода в пластике ларинготрахеостом. В представленной статье проведен анализ современных экспериментальных исследований с выявлением положительных и отрицательных сторон предложенных методик.

В 2000 г. Jeannine M. Stein и соавт. (США) провели серию экспериментов на 17 собаках с искусственно эндоскопически спровоцированным стенозом подскладкового отдела гортани, которые были подвергнуты ларинготрахеопластике с аллопластическими материалами. В первой (контрольной) группе ушивание ларинготрахеостомы проводилось традиционным способом, во второй – с исполь-

зованием титанового протеза, в третьей – с использованием пористого полиэтиленового импланта, в четвертой – инъекцией гидроксиапатита цемента. Авторы пришли к выводу, что вспомогательные опорные материалы искусственного происхождения не обеспечивают стабильность конструкции, а так же повышают заболеваемость и смертность животных [4].

Следующая группа ученых из Кореи в 2009 г. в своих экспериментальных исследованиях на 6 лабораторных кроликах использовала специальный гель, состоящий из фибрина и гиалуроновой кислоты. В ходе эксперимента проводили посев хондроцитов из хряща трахеи кролика в чашки для культивирования со средой высокой плотности. Для формирования механически устойчивого аллотрансплантата хрящ пропитывали фибрино-гиалуроновым гелем. Выполнялся продольный разрез кожи шеи кролика, выделялась трахея и с помощью скальпеля искусственно создавался прямоугольный дефект размером 1 × 0,5 см. В область дефекта имплантировали подготовленный вышеуказанный аллотрансплантат, содержащий соединение фибрина и гиалуроновой кислоты. Композитный материал фиксировался на дефект границы с помощью клея Тиссукол (Baxter International, Deerfield, IL). В послеоперационном периоде состояние вновь сформированной трахеи животных оценивали эндоскопически, гистологически, рентгенологически и функционально [5].

Эндоскопическая картина показала, что имплантированные каркасы во всех случаях были полностью покрыты слизистой оболочкой без образования грануляций и явлений стенозирования просвета дыхательных путей. Гистологические данные выявили наличие регенерации мерцательного эпителия в области операции через 2

месяца после хирургического вмешательства. Частота биения клеток мерцательного эпителия в области трансплантата соответствовала частоте биения мерцательного эпителия на неповрежденной слизистой дыхательных путей. По данным компьютерной томографии трахеи также определялась состоятельность каркаса трахеи в области трансплантата. Таким образом, в данной работе показана состоятельность каркаса трахеи и функционального состояния эпителия. Отсутствие отторжения трансплантата и воспаления свидетельствуют о перспективах пластики трахеальных дефектов при применении аллогенных имплантатов с хондроцитами, культивированными с использованием фибрино-гиалуронового геля [5].

В 2010 г. нидерландские ученые в своих экспериментальных исследованиях на 22 лабораторных кроликах использовали в пластике дефекта стенки трахеи композиты из пористого титана, покрытого слизистой щеки, кровоснабженной фасцией. В результате исследования у 20 кроликов произошла реэпителизация, у 2 произошло смещение композита. Исследователи считают, что реконструкция дефекта стенки гортани кролика с использованием композиционных материалов из пористого титана и слизистой оболочки является перспективным методом. Пористый титан представляет собой инертный биоматериал, в который легко проникают кровеносные сосуды, что обеспечивает его жизнеспособность. В эксперименте было отмечено, что морфологическое строение слизистой оболочки композита было сохранено. В своей работе авторы показали, что использование такого композита-трансплантата имеет перспективы для клинического применения, особенно при больших и циркулярных дефектах гортани и трахеи [6].

Группа японских авторов в 2013 г. исследовала соединение между собственным гиалиновым хрящом и смоделированными хрящевыми пластинами, которые были созданы с помощью ушных хондроцитов для формирования каркаса дыхательных путей. Исследование проводилось на новозеландских кроликах [7].

В первой группе реберный хрящ извлекали и имплантировали в область искусственно созданного дефекта в шейном отделе трахеи животного. Во второй группе проводили посев хондроцитов из ушных хрящей кроликов на рассасывающиеся каркасы. Эти конструкции имплантировались в подкожное пространство. После прохождения контрольного периода в течение 4 недель, трансплантаты извлекались и подвергались гистологическому исследованию. В первой группе морфологическая картина показала наличие хондрогенной ткани в месте перехода собственного гиалинового хряща и имплантированного реберного хряща в 4 анастомозах из 10 рассмотренных. Во второй группе соединение между собственной трахеей и моделированным хрящом показало наличие молодых хондроцитов в 9 анастомозах из 10. Авторы пришли к выводу, что моделированный хрящ может использоваться для формирования каркаса дыхательных путей [7].

В работе Роговой О.С. (2012), проведенной на 10 лабораторных кроликах, в качестве импланта был использо-

ван живой эквивалент кожи на базе полимерной основы, коллагенового геля с фибробластами и аллогенными кератиноцитами кролика. Имплант был подшит к кивательной мышце кролика. На 14-е сутки после имплантации проводилось гистологическое исследование трансплантата. Иммуногистохимический анализ на общие кератины показал присутствие эпителиальных клеток в мышце, а наличие большого количества сосудов микроциркуляторного русла свидетельствовало о жизнеспособности полученного трансплантата. В результате префабрикации авторами был получен эпителизированный мышечный лоскут, который обладает достаточной механической прочностью, необходимой для реконструкции участка трахеи в дальнейшем. Проведенные морфологические исследования выявили сохранность аллогенного живого эквивалента кожи на мышечной ткани через две недели после имплантации [8].

Успехи в создании эндоскопической техники, появление новых ареактивных шовных материалов, эндопротезов, ультразвуковых, криогенных и лазерных хирургических аппаратов способствовали более успешному развитию ларинготрахеальной хирургии [9]. Эффекты взаимодействия излучения хирургических лазеров с различными длинами волн с биологическими объектами изучены достаточно хорошо. Одним из ключевых эффектов энергии лазера является изменение свойств упругости хрящевой ткани, что позволяет запланировано и неоднократно изменять форму биологического объекта [10]. Данная возможность моделирования хрящевой ткани открыла перспективу нового направления в развитии современной оториноларингологии. Применение способа лазерного изменения формы хрящевой ткани представляется актуальным при проведении реконструктивно-восстановительных операций у больных сочетанными стенозами гортани.

Нами в 2015–2016 гг. было проведено экспериментальное исследование лазерного формообразования хрящевой ткани на 10 лабораторных кроликах породы шиншилла. Исследование проводилось в виварии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова совместно с сотрудниками Института Фотонных Технологий Федерального Научно-Исследовательского Центра «Кристаллография и фотоника» РАН. Была разработана новая технология лечения больных стенозом гортани и трахеи на заключительном этапе реабилитации, основанная на использовании в качестве имплантов пластин реберного хряща, которым предварительно с помощью лазерного воздействия придавалась форма полукольца, повторяющая форму полых органов шеи. В работе использован многолетний опыт запланированного неинвазивного изменения формы хрящевой ткани под действием лазерного излучения, накопленный в результате целой серии экспериментальных и клинических исследований коллектива авторов [11, 12].

Изготовление хрящевых имплантов в данной работе проводили с помощью Ег-волоконного лазера с $\lambda = 1,56$ мкм, снабженного контактором с сапфировым наконечником диаметром 3 мм. Процедура включала в себя извлечение реберного хряща у кролика-донора, предва-

рительную фиксацию хрящевых пластин на специальных кольцевых держателях, лазерное облучение и погружение в физиологическую среду до достижения хрящевой пластиной стабильной изогнутой формы (рис. 1). После чего проводили имплантацию реберного хряща в грудную клетку кролика-реципиента.

В ходе экспериментального исследования были найдены оптимальные режимы лазерного воздействия, позволяющие добиться заданной кривизны без существенного нарушения структуры реберного хряща. Контроль безопасности используемых режимов осуществляли с помощью проведения анализа дифференциальной сканирующей калориметрии и установления степени разрушения коллагена в хряще, которая в случае выбранных режимов оказалась в пределах погрешности измерения [13]. Стабильность полученных имплантированных кроликам хрящей исследовалась в течение трех месяцев, после чего производилась биопсия изучаемого фрагмента реберного хряща и его патоморфологическое исследование. По данным гистологического исследования в микропрепаратах отмечалось наличие многочисленных лакун с незрелыми хондроцитами, что свидетельствует о росте молодой хрящевой ткани, как ранее наблюдалось для суставного хряща кролика (рис. 2). В исследовании было показано, что в условиях физиологической среды

Рисунок 1. Изготовление хрящевых имплантов

Слева: кольцевой держатель реберного хряща в процессе изменения формы при воздействии лазерного контактора [11]. Справа: реберный хрящ кролика (вверху) до и (внизу) после лазерного изменения формы

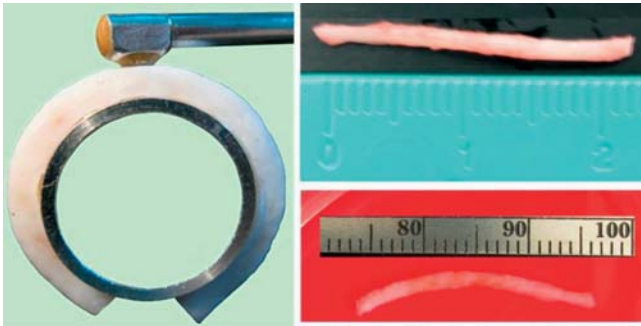
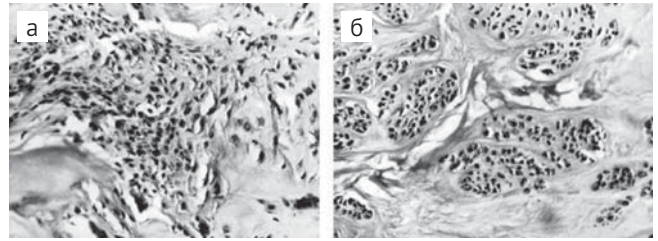


Рисунок 2. Данные гистологического исследования

(а) Рост фиброзно-грануляционной ткани, замещающей некротизированный хрящ (б). Некротизированная ткань замещается новообразованным гиалиновым хрящом с большим количеством многоклеточных изогенных групп. Окраска гематоксилином и эозином; увеличение x320 (а), x250 (б) [10: рис.4.24 и рис. 4.25]



новая смоделированная Ег-лазером форма хряща является стабильной и не претерпевает изменений со временем. Ранее был выявлен эффект лазерно-индуцированного неаддитивного термомеханического поведения хрящевой ткани [11], который заключается в различной степени изменения кривизны при двустороннем облучении хрящевой пластины в разных последовательностях: при облучении сперва сжатой, затем растянутой поверхности хрящевого полукольца результирующий радиус кривизны оказывался всегда меньше, чем в случае обратного порядка облучения. Это свойство хрящевой ткани должно учитываться при планировании геометрических параметров лазерно-модифицированных имплантов. Тогда как изготовление хрящевых имплантов методом простого вырезания нужной формы из имеющегося донорского хряща является малоперспективным, поскольку высок риск сохранения в таком импланте остаточных напряжений, приводящих к плохой предсказуемости его поведения после имплантации в гортань и трахею.

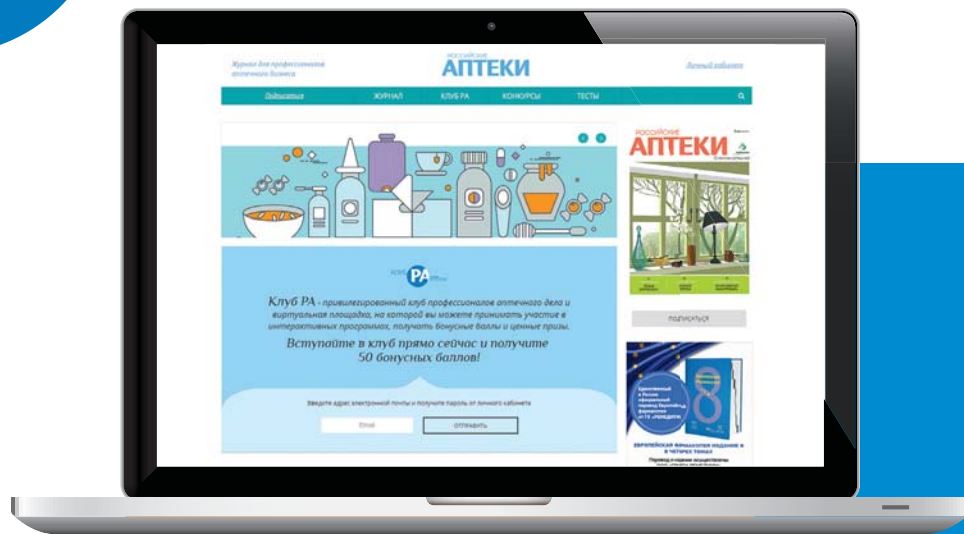
Таким образом, разрабатываемый нами метод лазерного моделирования хрящевой ткани позволит создать новый каркасный материал для пластики дефектов гортани и трахеи, восстановить анатомическую целостность дыхательных путей, надежную герметизацию просвета гортани и трахеи и высокую функциональную состоятельность этих органов, предотвратить процесс рубцевания и избыточный лизис подлежащей ткани в послеоперационном периоде.



ЛИТЕРАТУРА

1. Зенгер В.Г., Наседкин А.Н. Повреждения гортани и трахеи. М.: Медицина. 1991, 221.
2. Паршин В.Д. Хирургия рубцовых стенозов трахеи. М.: Медицина. 2003, 152.
3. Симонов С.В. Пластика зияющих дефектов трахеи на заключительном этапе хирургической реабилитации больных хроническими стенозами гортани и трахеи. Автореф. дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2012.
4. Stein JM, Eliashar R, Eliachar I, Strome M. Effect of mechanical reinforcement on stability of the rotary door flap. *Laryngotracheal reconstruction: a canine study. Laryngoscope*, 2000, 1: 2135-2143.
5. Dong YK, MD, PhD; Jung HP, Jae WC. Tissue-engineered allograft tracheal cartilage using fibrin/hyaluronan composite gel and its in vivo implantation. *Laryngoscope*, 2009, 120(1): 30-38.
6. Janssen LM, Gerjo JYM van Osch, Li JP, Kops N, Klaas de Groot, Johannes WH, Fenestra L, Hardillo AU. Tracheal reconstruction: mucosal survival on porous titanium. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surgery*, 2009, 135(5): 472-478.
7. Makoto K, MD, Hiroko K, Yushi O, Yutaka K, Tadasha I. The junction between hyaline cartilage and engineered cartilage in rabbits. *Laryngoscope*, 2013, 123(6): 1547-1551.
8. Роговая О.С. Реконструкция эпителиальных дефектов уретры и трахеи кролика с помощью живого эквивалента кожи. Автореф. дис. канд. биол. наук. Москва, 2013.
9. Паршин В.Д., Гудовский Л.М., Русаков М.А. Лечение рубцовых стенозов трахеи. *Хирургия*, 2002, 3: 25-32.
10. Басков А.В., Борщенко И.А., Баграташвили В.Н., Соболев Э.Н., Шехтер А.Б., Овчинников Ю.М., Свистушкин В.М. Лазерная инженерия хрящей. М.: Физматлит, 2006.
11. Baum OI, Soshnikova YuM, Sobol EN, Korneychuk Ayu, Obrezkova MV, Svistushkin VM. Laser reshaping of costal cartilage transplantation. *Lasers in surgery and medicine*, 2011, 43(6): 511-515.
12. Sviridov A, Sobol E, Bagratashvili V, Omelchenko A, Ovchinnikov Yu, Shekhter A, Svistushkin V, Shinaev A, Nikiforova G. In vivo study and histological examination of laser reshaping of cartilage. An abstract book: *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering Proceedings of the 1999. Lasers in Surgery: Advanced Characterization, Therapeutics, and Systems IX*. sponsors: SPIE, IBOS. San Jose, CA, USA. *Proceedings of SPIE*, 199(3590): 222-228.
13. Shields TW, LoCicero J, Reed CE, Feins RH. *General thoracic surgery*. Seventh Edition. Lippincott: Williams & Wilkins, 2009.

- ➔ Участвуйте в интерактивных программах
- ➔ Перенимайте опыт успешных технологий
- ➔ Будьте в курсе важнейших фармсобытий
- ➔ Вступайте в Клуб РА



4 простых способа стать участником Клуба

Клуб РА – привилегированный клуб профессионалов аптечного дела и виртуальная площадка, на которой вы можете принимать участие в интерактивных программах и получать ценные призы.

Участвуйте в наших конкурсах, проходите тесты, задавайте вопросы экспертам, следите за обновлениями на сайте www.rosapteki.ru.

Бонусы можно заработать за любую форму активности!



1. Зарегистрироваться на сайте www.rosapteki.ru
2. Отправить заявку на e-mail: club@rosapteki.ru
3. Написать о желании вступить в клуб в сообщении на страничках журнала в соцсетях:



4. Написать по адресу: 105082, Москва, ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10

КАЛЬКУЛЯТОР ВАШИХ БОНУСОВ

Задайте вопрос эксперту	100 бонусов
Поделитесь с нами личным опытом	200 бонусов
Отвечьте на вопросы теста	200 бонусов
Закажите листовку для вашего покупателя	250 бонусов
Станьте участником рубрики «Аптека в городе»	300 бонусов

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ РИНИТ

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

Медикаментозный ринит (МР) развивается в результате длительного приема топических деконгестантов и различных лекарственных препаратов системного действия. В статье представлен обзор литературных данных, освещающих вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения заболевания. Подчеркнуто, что в настоящее время интраназальные глюкокортикостероиды являются единственными препаратами, эффективность которых при МР доказана в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Авторы приводят собственные наблюдения применения мометазона фууроата у 16 больных с МР в течение 4 недель при режиме дозирования 400 мкг/сут. 12 пациентов (75%) смогли полностью отказаться от приема деконгестантов к концу второй недели лечения. В одном случае имел место рецидив заболевания. Топические стероиды позволяют облегчить пациенту период отказа от топических сосудосуживающих препаратов. Тем не менее больные должны быть предупреждены о возможности рецидива МР в случаях повторного бесконтрольного использования деконгестантов.

Ключевые слова: медикаментозный ринит, мометазона фууроат.

V.V. SHELENKOVA, MD, Prof., Yaroslavl State Medical University

DRUG-INDUCED RHINITIS: QUESTIONS AND ANSWERS

Drug-induced rhinitis (DIR) develops as a result of long-term use of topical decongestants and different drugs of systemic action. The article presents a review of the literature covering the issues of pathogenesis, clinic, diagnostics and treatment of the disease. It is stressed that currently intranasal glucocorticosteroids are the only drugs effectiveness of which for drug-induced rhinitis is proved in randomized controlled clinical trials. The authors provide observations of the use of mometasone furoate in 16 patients with DIR for 4 weeks at a dosing of 400 mg/day. 12 patients (75%) were able to completely stop taking decongestants to the end of the second week of treatment. In one case there was recurrence of the disease.

Topical steroids help to alleviate the patient's period of withdrawal from topical vasoconstrictor preparations. However, patients should be warned about the possibility of recurrence of DIR in cases of repeated uncontrolled use of decongestants.

Keywords: drug-induced rhinitis, mometasone furoate.

Термин «медикаментозный ринит» (МР) чаще всего используется для описания длительной заложенности носа у пациентов, которые неоднократно использовали назальные деконгестанты. Первым назальным сосудосуживающим препаратом в истории ринологии стал эфедрин. Он был синтезирован в 1887 г. из травы *ma-huang* и использовался в виде назальных ингаляций, спреев и капель для снятия отека в полости носа [1]. Лишь спустя чуть менее полувека, в 1931 г., N. Fox впервые описал побочные эффекты эфедрина, которые впоследствии получили название «синдром рикошета» [2]. Впервые эту терминологию применили S.M. Feinberg и S. Friedlaender в 1944 г., а в 1946 г. C.F. Lake предложил термин «медикаментозный ринит» [3, 4].

Несмотря на давнюю историю заболевания, концепция «рикошета» до сих пор ставится под сомнение, а диагностические критерии МР остаются весьма неопределенными, так как в большинстве случаев заложенность носа, являющаяся основным симптомом в постановке диагноза, относится к весьма субъективным клиническим признакам [5]. В связи с этим постараемся ответить хотя бы на некоторые вопросы, касающиеся МР.

Прежде всего, что такое МР? Согласно современным представлениям о данном заболевании медикаментозным называется ринит, индуцированный длительным приемом различных лекарственных препаратов, при этом

необязательно деконгестантов. В настоящее время условно выделяют две разновидности этой болезни: ринит, обусловленный местным применением сосудосуживающих средств, и ринит, возникший вследствие регулярного использования различных лекарственных препаратов системного действия, в частности нейролептиков, гипотензивных средств, ингибиторов 5-фосфодиэстеразы, гормонов (эстрогенов), нестероидных противовоспалительных препаратов (аспирина).

Механизмы неблагоприятного воздействия системных препаратов на слизистую оболочку полости носа различны. Например, используемые для лечения артериальной гипертензии блокаторы α -адренорецепторов препятствуют прохождению сосудосуживающих импульсов через адренергические синапсы и вызывают расширение артериол и прекапилляров, т. е. по своей сути вызывают вазодилататорный эффект. Симпатолитики, основными представителями которых являются резерпин, гуанетидин и бретилия тозилат, снижают количество норадреналина, выделяющегося в окончаниях симпатических нервов, в результате чего происходит торможение передачи адренергического возбуждения. Эти препараты сейчас редко используются в практике. Сосудорасширяющий эффект ацетилсалициловой кислоты объясняется ингибированием циклооксигеназы, что обуславливает снижение уровня простагландинов в тканях.

Патогенез развития МР в ответ на длительное применение топических деконгестантов до сих пор изучен недостаточно. Тем не менее существует несколько гипотез. Согласно одной из них МР является следствием длительной вазоконстрикции и ишемии, вызванной интенсивной стимуляцией α_2 -адренорецепторов слизистой оболочки полости носа назальными деконгестантами [6, 7]. Другая гипотеза заключается в эффекте обратной связи, т. е. нарушении нервной регуляции слизистой оболочки вследствие повторяющейся на протяжении длительного времени стимуляции α_2 -адренорецепторов, приводящей к уменьшению числа функциональных рецепторов и снижению их чувствительности. Адренорецепторы становятся невосприимчивыми к топическим деконгестантам, развивается так называемая тахифилаксия, в результате чего пациенту приходится увеличивать дозировку препарата для получения должного эффекта [8, 9]. В конечном итоге эти процессы приводят к вазодилатации и венозному застою в полости носа [5, 10, 11]. В большей степени это касается кавернозной ткани нижних носовых раковин. Кроме того, существуют исследования, подтверждающие неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку полости носа консервантов, входящих в состав сосудосуживающих средств. Чаще всего в качестве консервантов используется бензалкония хлорид. Доказано, что нанесение этого вещества на слизистую оболочку в течение 30 дней приводит к появлению стойкого отека в полости носа у абсолютно здоровых людей [12]. В целом можно утверждать, что топические деконгестанты способствуют нарушению баланса вегетативной нервной системы на уровне полости носа, при этом преобладает парасимпатическая импульсация, что проявляется изменением тонуса сосудов и развитием отека слизистой оболочки [13, 14].

Насколько быстро развивается МР? Ответить на этот вопрос однозначно не представляется возможным ввиду многообразия данных, полученных в ходе различных исследований на добровольцах, причем с использованием разных методов оценки. Чаще всего в этих работах в качестве топического деконгестанта использовался оксиметазолин, а в качестве методов оценки носового дыхания – риноманометрия (определение носового сопротивления воздушной струи, проходящей через полость носа при свободном дыхании) и риностереометрия (измерение толщины слизистой оболочки носа). Так, по данным S. Morris et al. (1997), значительное нарастание носового сопротивления в полости носа наблюдается уже после 3 дней применения оксиметазолина [15]. Исследования P. Graf (1996) свидетельствуют о возможном нарастании отека в полости носа через 10 дней регулярного нанесения на слизистую оболочку топического деконгестанта [11]. В работе S. Vaidyanathan et al. (2010) эти сроки уже значительно больше и составляют в среднем 17 дней [10]. Тем не менее некоторые литературные данные позволяют усомниться в возможности такого быстротечного развития МР. Так, ряд авторов не наблюдали ухудшения носового дыхания у здоровых лиц на протяжении 4 недель терапии оксиметазолином [16, 17].

Каковы патоморфологические аспекты МР? Ответить на этот вопрос так же сложно, как и на предыдущие. Во-первых, серьезных клинических исследований по данному направлению не проводилось. Во-вторых, развитие МР в большинстве случаев обусловлено длительным применением топических деконгестантов у лиц, уже страдающих какой-либо патологией полости носа, например хроническим риносинуситом, деформацией носовой перегородки, аномалиями внутриносовых структур, аллергическим ринитом. Поэтому четко сформулировать специфические признаки изменений слизистой оболочки полости носа при МР невозможно. Вероятнее всего, к этим признакам можно отнести метаплазию назального эпителия с нарушением функции реснитчатых клеток вплоть до полной потери ресничек, гиперплазию бокаловидных клеток и секреторных желез, гиперсекрецию слизи, повышенную васкуляризацию слизистой оболочки с последующим развитием фиброза [18–20].

В целом можно утверждать, что топические деконгестанты способствуют нарушению баланса вегетативной нервной системы на уровне полости носа, при этом преобладает парасимпатическая импульсация, что проявляется изменением тонуса сосудов и развитием отека слизистой оболочки

Как проявляется МР? Ведущим клиническим симптомом заболевания является длительно персистирующая заложенность носа. Выраженность затруднения носового дыхания различна вплоть до полного его отсутствия, когда пациент дышит преимущественно ртом, при этом выражена гнусавость и нарушено обоняние. Выделения из носа, как правило, не характерны, так же как и зуд в полости носа и чиханье. Тем не менее постоянная заложенность носа приводит к значительному нарушению качества жизни пациента, становится причиной расстройства сна, снижения социальной активности и когнитивных функций.

Постановка диагноза МР, как правило, не вызывает особых трудностей и не требует проведения специальных лабораторных и инструментальных исследований. Основными диагностическими признаками болезни являются три критерия, которые были сформулированы J.S. Walker еще в 1952 г., но по-прежнему остаются актуальными: 1) анамнез, а именно история длительного применения лекарственных препаратов, прежде всего деконгестантов; 2) констатация факта постоянной назальной обструкции; 3) уменьшение отека слизистой оболочки полости носа при воздействии вазоконстрикторов [21]. Тем не менее необходимо учитывать, что назальные деконгестанты используются для улучшения носового дыхания при различных заболеваниях: остром рините на фоне вирусной инфекции, аллергическом рините, рините беременных, аденоидах, остром и хроническом риносинусите, полипах носа, назальной обструкции при деформации носовой перегородки и прочих состояниях [7]. Иначе говоря, МР всегда имеет определенную «почву» для своего развития,

поэтому необходимо не только констатировать факт назальной обструкции, но и выяснить причину, которая привела к необходимости длительного приема деконгестантов, и по возможности ее устранить. С этой целью прибегают к эндоскопии полости носа, компьютерной томографии околоносовых пазух, бактериологическому анализу материала из полости носа, риноманометрии.

Какую терапию следует провести пациенту, страдающему МР? Лечение МР представляет собой весьма сложную задачу, порой неразрешимую, т. к. требует соблюдения двух основных условий. Это – настойчивость врача и мотивация со стороны больного, причем последнее далеко не всегда возможно добиться у определенной категории пациентов. Поэтому начать необходимо с разъяснения пациенту исходов заболевания и возможных методов лечения.

Единственными препаратами, эффективность которых при МР доказана не только в экспериментальных, но и в клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, являются интраназальные глюкокортикостероиды

Главное в лечении МР – отказ от топических сосудосуживающих препаратов. Считается, что внезапное прекращение приема деконгестантов может привести к усилению отека слизистой оболочки полости носа. Поэтому делать это необходимо постепенно, на фоне медикаментозной терапии. С этой целью предлагались пероральные антигистаминные препараты, седативные и снотворные средства, оральные глюкокортикостероиды, солевые назальные спреи, назальные капли с дексаметазоном, триамцинолоном, кромолином, инъекции глюкокортикостероидов в нижние носовые раковины. Однако эффективность этих методик и лекарственных средств никогда не была подтверждена в рандомизированных исследованиях [20].

Единственными препаратами, эффективность которых при МР доказана не только в экспериментальных, но и в клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, являются интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС). Первая работа об успешном лечении МР топическими стероидами была опубликована в 1968 г., однако количество наблюдений авторов не превысило 4 пациентов [22]. Затем появились более серьезные публикации. В одной из них приведены результаты наблюдения за 10 пациентами с МР, которые в течение 6 недель были успешно пролечены интраназальным будесонидом с полным отказом от приема деконгестантов [11]. Позднее в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании была доказана эффективность двухнедельного применения спрея флутиказона пропionato в сравнении с плацебо у 20 пациентов с МР. При этом в качестве критериев эффективности ИНГКС авторы использовали риностереометрию и акустическую ринометрию, которые считаются стандартизированными методами для объективной оценки носового дыхания [6, 23].

Интересные экспериментальные исследования были проведены в отношении другого ИНГКС – мометазона

фууроата. Авторы индуцировали развитие МР у 24 морских свинок путем инсталляции им в нос оксиметазолина в течение 8 недель. Затем животные были разделены на три группы. В первой группе морским свинкам в течение 2 недель инсталлировали в нос мометазон, во второй группе – 0,9%-ный раствор хлорида натрия, третью группу животных не лечили. Проведенные в последующем гистологические исследования показали прогрессивное снижение отека слизистой оболочки полости носа у морских свинок под воздействием мометазона, что подтвердило целесообразность применения препарата в терапии МР [24].

Мометазона фууроат относится к синтетическим глюкокортикостероидам для местного применения. Основным механизмом его действия состоит в торможении высвобождения медиаторов воспаления и нарушении каскада арахидоновой кислоты, за счет чего предупреждается краевое скопление нейтрофилов, уменьшается продукция лимфокинов и образование воспалительного экссудата, тормозится миграция макрофагов, что приводит к уменьшению процессов инфильтрации и грануляции. Преимущество мометазона фууроата перед другими препаратами группы ИНГКС состоит в пренебрежимо малой биодоступности (<0,1%), что обеспечивает безопасность его применения даже в течение длительных курсов. Кроме того, серьезные лабораторные исследования, проведенные за рубежом, доказали отсутствие негативного влияния препарата на слизистую оболочку полости носа. В частности, в работах E. Minshall et al. показано, что длительное применение мометазона фууроата не вызывает формирования в слизистой оболочке деструктивных процессов. Напротив, препарат способствует восстановлению целостности эпителиального покрова полости носа, а также редукции клеточных инфильтратов [25]. Данный факт можно считать одним из основополагающих в определении целесообразности применения препарата в лечении МР, поскольку, как правило, требуется длительный, не менее месяца, прием топического стероида.

Из последних работ, посвященных успешному применению ИНГКС при МР, внимание заслуживает публикация японских исследователей [26]. Авторы использовали разные топические стероиды у 33 пациентов с МР. В результате 31 пациент отказался от деконгестантов в течение 4 недель. Большинство (61,3%) отметило улучшение уже в течение первых 3 дней приема ИНГКС, через 1 неделю количество таких больных составило уже 80,6%. В связи с этим считаем целесообразным представить собственные данные.

Под нашим наблюдением находилось 16 пациентов с МР: 11 мужчин и 5 женщин в возрасте от 20 до 56 лет. Из них 6 пациентов (37,5%) регулярно принимали топические деконгестанты меньше 1 года, но не менее 5 месяцев. 10 (62,5%) больных ежедневно использовали деконгестанты более года, причем 1 пациентка – больше 5 лет. В большинстве случаев причиной длительного приема сосудосуживающих средств был симптом неконтролируемой назальной обструкции после перенесенной вирусной инфекции (11 пациентов). Два пациента страдали персистирующим аллергическим ринитом. Еще у 2 в

анамнезе имелись указания на хронический риносинусит без полипов. В 1 случае пациент не смог назвать причину злоупотребления деконгестантами, однако пользовался ими уже более 2 лет.

Всем пациентам произведена эндоскопия полости носа, выполнена компьютерная томография околоносовых пазух. При эндоскопическом исследовании во всех случаях имел место отек слизистой оболочки нижних носовых раковин. У 5 больных выявлена деформация носовой перегородки в виде гребня в заднем отделе полости носа либо на всем протяжении перегородки носа. В одном случае (женщина 24 лет) диагностирована гипертрофия глоточной миндалины II степени. Из клинически значимых находок на компьютерных томограммах обращали на себя внимание буллезные средние носовые раковины (3 случая), киста верхнечелюстных пазух (2).

С каждым пациентом проведена беседа о целесообразности отказа от сосудосуживающих препаратов и курения, а также проведения длительной топической глюкокортикостероидной терапии. С этой целью мы предпочли использовать мометазона фураат курсом не менее 4 недель в суточной дозировке 400 мкг с режимом приема по 2 спрея в каждую половину носа утром и вечером. Пациентам рекомендовали первые 10 дней проводить ирригационную терапию полости носа за 15–20 минут до приема препарата. В течение первой недели терапии ИнГКС допускалось применение деконгестантов, но только в одну половину носа и лишь перед сном. Предполагалось, что пациенты должны полностью отказаться от деконгестантов на второй неделе лечения. При этом прием ИнГКС не прекращали вплоть до улучшения носо-

вого дыхания настолько, что пациенту не требовались сосудосуживающие препараты, но не менее 4 недель.

В целом из 16 пациентов 12 (75%) смогли полностью отказаться от деконгестантов. Из них у 9 значимое улучшение носового дыхания наступило к концу первой недели, т.е. на 5–7-й день приема мометазона фураата, у 3 – на второй неделе, через 10–12 дней от начала лечения. В дальнейшем 4 пациента были прооперированы по поводу деформаций внутриносовых структур, им выполнена септопластика с резекцией буллезных средних носовых раковин. Двум больным произведена микрогайморотомия, в 1 случае – аденотомия.

Один пациент самостоятельно прервал прием препарата на второй неделе лечения и выбыл из исследования. Дальнейшая судьба его не известна. В 3 случаях эффекта не получено. Эти пациенты направлены на хирургическую редукцию нижних носовых раковин. В дальнейшем один из них вновь стал принимать деконгестанты на фоне вирусной инфекции и обратился повторно через 1,5 года после лечения с теми же жалобами.

Таким образом, в настоящее время ИнГКС следует считать препаратами выбора для лечения МР. Благодаря противовоспалительному эффекту топические стероиды позволяют облегчить пациенту процесс отказа от приема топических сосудосуживающих препаратов. Тем не менее больные должны быть предупреждены о возможности рецидива МР в случаях повторного использования деконгестантов и информированы о том, что прием препаратов должен быть ограничен сроками, указанными в инструкции к лекарственному средству, по крайней мере не более 7–10 дней.



ЛИТЕРАТУРА

- Baldwin RL. Rhinitis medicamentosa (an approach to treatment). *J Med Assoc State Ala*, 1975, 47: 33-35.
- Fox N. Chronic effect of epinephrine and ephedrine on the nasal mucosa. *Arch Otolaryngol*, 1931, 30: 73-76.
- Feinberg SM, Friedlaender S. Nasal congestion from frequent use of privity hydrochloride. *J Am Med Assoc*, 1945, 128: 1095-1096. doi:10.1001/jama.1945.92860 320001011.
- Lake CF. Rhinitis medicamentosa. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 1946, 21: 367-71.
- Mortuaire G, de Gabory L, François M, Massid G, Bloche F, Brionf N, Jankowskig R, Serranoh E. Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: Nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases*, 2013, 130: 137-144. doi: 10.1016/j.anorl.2012.09.005.
- Graf PM, Hallen H. Changes in nasal reactivity in patients with rhinitis medicamentosa after treatment with fluticasone propionate and placebo nasal spray. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spe*, 1998, 60: 334-338.
- Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treat Respir Med*, 2005, 4: 21-29.
- Passali D, Salerni L, Passali GC, Passali FM, Bellussi L. Nasal decongestants in the treatment of chronic nasal obstruction: efficacy and safety of use. *Expert Opin Drug Saf*, 2006, 5: 783-790. doi: 10.1517/14740358.5.6.783.
- Lockey RF. Rhinitis medicamentosa and the stuffy nose. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118: 1017-1018. doi:10.1016/j.jaci.2006.06.018.
- Vaidyanathan S, Williamson P, Clearie K, Khan F, Lipworth B. Fluticasone reverses oxymetazoline-induced tachyphylaxis of response and rebound congestion. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(1): 19-24. doi: 10.1164/rccm.200911-1701OC.
- Graf P. Long-term use of oxy- and xylometazoline nasal sprays induces rebound swelling, tolerance, and nasal hyperreactivity. *Rhinology*, 1996, 34: 9-13.
- Graf P. Rhinitis medicamentosa: aspects of pathophysiology and treatment. *Allergy*, 1997, 52(40): 28-34.
- Лопатин А.С. Сосудосуживающие препараты: механизмы действия, клиническое применение и побочные эффекты. *Российская ринология*, 2007, 1: 43-48.
- Лопатин А.С. Ринит. Руководство для врачей. М.: Липпинг, 2010: 417.
- Morris S, Eccles R, Martez SJ, Riker DK, Witek TJ. An evaluation of nasal response following different treatment regimens of oxymetazoline with references to rebound congestion. *Am J Rhinol*, 1997, 11: 109-115.
- Yoo JK, Seikaly H, Calhoun KH. Extended use of topical nasal decongestants. *Laryngoscope*, 1997, 107: 40-43.
- Watanabe H, Foo TH, Djazeri B. Oxymetazoline nasal spray three times daily for four weeks in normal subjects is not associated with rebound congestion or tachyphylaxis. *Rhinology*, 2003, 41: 167-174.
- Lin CY, Cheng PH, Fang SY. Mucosal changes in rhinitis medicamentosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2004, 113: 47-51.
- Knipping S, Holzhausen HJ, Goetze G, Riederer A, Bloching MB. Rhinitis medicamentosa: electron microscopic changes of human nasal mucosa. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 136: 57-61. doi:10.1016/j.otohns.2006.08.025.
- Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2006, 16(3): 148-155.
- Walker JS. Rhinitis medicamentosa. *J Allergy*, 1952, 23(2): 183-186.
- Stephens AL, Boggs PB. Intranasal dexamethasone: an adjunct in the treatment of chemical rhinitis. *Ann Allergy*, 1968, 26: 612-613.
- Hallen H, Enderal J, Graf P. Fluticasone propionate nasal spray is more effective and has a faster onset of action than placebo in treatment of rhinitis medicamentosa. *Clin. Ex Allergy*, 1997, 27: 552-558.
- Tas A, Yagiz R, Yalcin O, Uzun C, Huseyinova G, Adali MK, Karasalioglu AR. Use of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of rhinitis medicamentosa: an experimental study. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 132(4): 608-612. doi: 10.1016/j.otohns.2005.01.010.
- Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, O'Brien F, Quinn H, Rowe-Jones J, Davies RJ, Prior A, Lund VJ, Mackay IS, Nolop K, Lutsky B, Durham SR, Hamid Q. Assessment by nasal biopsy of long-term of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg*, 1998, 118(5): 648-654.
- Yuta A, Ogawa Y. Clinical review of 33 cases of rhinitis medicamentosa by decongestant nasal spray. *Arerugi*, 2013, 62(12): 1623-1630.

В.И. ДОЦЕНКО^{1,2}, к.м.н., **В.И. УСАЧЕВ**^{2,3}, д.м.н., профессор, **С.В. МОРОЗОВА**⁴, д.м.н., профессор, **М.А. СКЕДИНА**¹, к.м.н.

¹ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

² Научно-медицинская фирма «Статокин», Москва

³ Институт остеопатической медицины им. В.Л. Андрианова, Санкт-Петербург

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОСТУРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Удержание вертикальной позы, прямохождение и биподальная локомоция – ключевые компоненты функциональной системы антигравитации. Получить объективные данные о позы регуляции стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику статокнезизметрии (стабилометрия) – метода качественного и количественного анализа колебательного процесса центра давления стоп на плоскость опоры вертикально установленного или, что используется реже, сидящего человека. Качественно изменил достоверность стабилометрической диагностики векторный анализ, используя который врач может оценивать эффективность лечения, а также на этапах обследования и лечения проводить статистическую оценку достоверности различия вариативности показателя фактора динамической стабилизации (ФДС) пациента.

Ключевые слова: статокнезизметрия, постурология, вертикальная поза, векторный анализ, качество функции равновесия (КФР), фактор динамической стабилизации (ФДС).

V.I. DOTSENKO^{1,2}, PhD in medicine, **V.I. USACHEV**^{2,3}, MD, Prof., **S.V. MOROZOVA**⁴, MD, Prof., **M.A. SKEDINA**¹, PhD in medicine

¹ State Scientific Center of RF Institute of Medical and Biological Problems of RAS, Moscow

² Scientific and Medical Company Statokin, Moscow

³ Andrianov Osteopathic Medicine Institute, Saint-Petersburg

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University

MODERN ALGORITHMS OF POSTURAL DISTURBANCES IN CLINICAL PRACTICE

Hold upright, vertical body position and bipodal locomotion – the key components of a functional system of Antigravity. Get objective data about the postural regulation was made possible thanks to the introduction into clinical practice statokneziometrii (all)-method of qualitative and quantitative analysis of oscillatory process of Center of pressure stop on a plane of leg vertically-installed or that you are using less of a seated person. Qualitatively changed the accuracy of diagnosis of stabilometric vector analysis, using which a doctor can assess the effectiveness of treatment, as well as the stages of examination and treatment to conduct statistical assessment of the credibility of the differences of variability of dynamic stabilization Factor indicator (FDC) of the patient.

Keywords: statokneziometrija, posturology, vertical body position, vector analysis, quality of function of an equilibrium (FCC) dynamic stabilization factor (DFF).

Удержание вертикальной позы, прямохождение и биподальная локомоция – это ключевые компоненты функциональной системы антигравитации и венец эволюции человека в его приспособительной деятельности к существованию в гравитационном поле Земли.

Изучением механизмов поддержания вертикальной позы в норме и при развитии ряда патологических состояний организма, формирования компенсаторных механизмов позы регуляции занимается особая область человеческого знания – постурология (лат. postura – поза). Об актуальности выделения этого медико-биологического направления в отдельную науку свидетельствует существование за рубежом нескольких ассоциаций специалистов в области постурологии, в частности авторитетнейшей Association française de posturologie.

Приведем некоторые основные сведения о механизмах поддержания вертикальной позы и современной

стабилометрической диагностики, которые в последние годы приходят на смену мифам и откровенным фантазиям. Получение объективных данных стало возможным с внедрением в стабилометрическую диагностику алгоритмов векторного анализа статокнезизграммы.

Удержание человеком вертикальной позы сопровождается его микроколебательным (в сравнении с габаритами человека!) процессом, очень редко заметным при визуальном наблюдении за актом естественного комфортного стояния. Происходят достаточно сложные гармонические колебания как общего центра масс (ОЦМ), так и центра давления (ЦД) стоп на плоскость опоры, которые в силу объективных обстоятельств не совпадают по амплитуде и фазности.

ЦД – это та интегральная точка на плоскости опоры, в которую в реальном режиме времени объемное геометрическое тело – человек, имеющий, во-первых, различную плотность тканей организма и, во-вторых, установ-

ленный не в виде несгибаемого прямого луча (или жесткого цилиндра), а постоянно меняющийся в сочленениях туловища взаимную конфигурацию его сегментов, как бы «усредняется» в ходе поддержания своей вертикальной стойки. Таким образом, мы подчеркиваем, что ЦД не является отображением проекции ОЦМ человека на плоскость опоры, и колебательные процессы ОЦМ и ЦД не тождественны (их отождествление – распространенная ошибка исследователей). Общим свойством ЦД и проекции ОЦМ устойчиво стоящего (не падающего) человека является лишь то, что локализируются они в пределах координат границы опоры человека (т.н. стопного полигона).

Статокинезиметрия (син. *стабилометрия*) – метод качественного и количественного анализа колебательно-го процесса ЦД на плоскости опоры вертикально установленного или, что используется реже, сидящего человека. Метод служит для оценки функции равновесия и механизмов поддержания человеком вертикальной позы как в норме, так и при различных патологических состояниях. Предпочтительным является общепризнанный в мировой научной литературе термин *статокинезиметрия* (буквальная расшифровка – измерение движения человека, т. е. колебательного процесса ЦД, неизбежно возникающего во время обеспечения человеком своей статики, произвольного поддержания вертикальной позы), а не термин *стабилометрия*.

В условиях постоянно действующего гравитационного поля Земли процесс отклонения тела человека от вертикали в информационном плане является абсолютно необходимым для последующего восстановления утрачиваемого равновесия. С этой точки зрения у здорового человека функцию равновесия можно охарактеризовать как устойчивое неравновесие. И в этом поддерживающемся «неравновесии» в целях стабилизации вертикальной позы функционирует преимущественно тоническая мускулатура.

Удержание человеком вертикальной позы сопровождается его микроколебательным (в сравнении с габаритами человека!) процессом, очень редко заметным при визуальном наблюдении за актом естественного комфортного стояния

Инструментальным обеспечением метода *статокинезиметрии* на современном этапе служат постурографические компьютерные комплексы – стабилометрические анализаторы. Ключевым аппаратным модулем любого стабилоанализатора является стабилоплатформа, которая по реакциям опоры на четыре (реже – на три) тензодатчика при помощи компьютерной программы определяет искомую результирующую – ЦД стоящего на платформе человека, а затем по специальным алгоритмам производит анализ колебательного процесса этого ЦД.

Траектория перемещения ЦД человека в двумерной системе координат в ходе поддержания им вертикальной позы или при выполнении произвольных тестовых движений носит название «статокинезиграмма» (СКГ).

Элементарное разложение колебательного процесса по направлениям горизонтальной плоскости (построение графиков изменения во времени амплитуды отклонения ЦД в сагиттальном и фронтальном направлениях) носит название «стабилограмма».

При проведении статокинезиметрии учитывается роль отдельных анализаторных систем (слуха, зрения, дополнительной проприоцептивной нагрузки или депривации этой же модальности, оценка роли мандибулярного, т. е. нижнечелюстного афферентного входа) в удержании вертикальной позы.

На основе предъявления человеку «батареи» тестов профессором В.И. Усачевым (Санкт-Петербург) предложен последовательный алгоритм проведения исследования, в котором каждая из проб отвечает на свой круг вопросов; вычисляются соответствующие коэффициенты постуральной системы.

УСТОЙЧИВОСТЬ, РАВНОВЕСИЕ ИЛИ ДИНАМИЧЕСКАЯ СТАБИЛИЗАЦИЯ?

Тело человека в вертикальном положении обладает большим запасом физической устойчивости. Площадь области перемещения ЦД стоп по отношению к площади полигона опоры с открытыми глазами не превышает 1%, а с закрытыми глазами – 1,5%. Даже у пациентов, страдающих вестибулярными расстройствами или детским церебральным параличом, этот показатель не превышает соответственно 5 и 10% [1]. Несмотря на 90%-ный запас физической устойчивости, эти пациенты постоянно подвержены риску падения.

В чем же секрет физиологического феномена устойчивости тела человека? Разделяемая большинством постурологов физическая теория перевернутого маятника не в состоянии объяснить механизм поддержания равновесия тела в вертикальном положении. Тело человека представляет собой многозвенную и многоуровневую систему напряженной целостности – *tensegrity*, находящуюся в постоянном движении [2]. К человеку более применимо понятие биодинамики, а не биомеханики или кинематики. Тело непрерывно выводится из состояния равновесия дыхательными движениями; гидродинамическими силами крови при сокращениях сердца; перистальтикой кишечника; краниосакральным ритмом и более медленными ритмами: мотильностью тканей с периодом 25–35 сек, медленными постуральными колебаниями с периодом около 60 сек, медленным «приливом» с периодом около 100 сек. Благодаря наличию голеностопного шарнира наше тело неустойчиво и физически. Эти анатомо-физиологические особенности обуславливают выраженную тенденцию к падению. И мы непременно бы упали, если бы не было соответствующего центрального нервного механизма, препятствующего падению. Тем не менее сам факт перманентного «падения» – великое благо для человека. Благодаря различным сенсорным системам, главными из которых являются проприоцептивная, вестибулярная и зрительная, наш мозг получает информацию о процессе отклонения от вертикали. Если физически рычажные веса

в состоянии равновесия неподвижны, то физиологически покой означает отсутствие обратной связи для коррекции отклонения тела.

Благодаря центральному нервному механизму посредством «мозаичной» активации мышц происходит ежемоментная коррекция утрачиваемого равновесия, причем движение совершается в наиболее выгодном направлении, с оптимальным линейным и угловым ускорением. Пока мы не знаем, как функционирует этот великолепный механизм, но его внешнее проявление можно обозначить динамической стабилизацией [3].

ТРАДИЦИОННАЯ СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Современной стабилometрии чуть более 60 лет. Ее эпоха началась с отдельной регистрации перемещения ЦД стоп по фронтالي и сагиттали при помощи двухкоординатного самописца [4]. Таким образом, сложное движение ЦД стоп раскладывалось на две составляющие, а затем анализировалось без учета его интегрального характера. Основными параметрами служили среднее смещение ЦД по фронтали и сагиттали, частота и амплитуда колебаний, а также общая длина стабิโลграмм. Позднее начал применяться спектральный анализ стабิโลграмм с помощью медленного преобразования Фурье.

С появлением персональных компьютеров возникла возможность анализа СКГ. По математическому ожиданию точек СКГ определялись координаты ЦД стоп. Наиболее простым и понятным является анализ площади СКГ. Общепринятым считается определение площади СКГ по 95% доверительному эллипсу, хотя возможно вычисление ее по выпуклому или вогнутому полигону. Следует отметить, что ориентация на оценку исключительно площади СКГ обладает серьезными недостатками. Указанная площадь крайне нестабильна во времени с тенденцией увеличения по экспоненциальному закону, обладает очень большой вариабельностью у одного и того же человека при повторных исследованиях [5].

Вторым основным показателем является длина СКГ.

Третьим показателем служит средний радиус отклонения ЦД.

Наиболее информативным оказалось использование показателя средней скорости перемещения ЦД – длины СКГ, деленной на время исследования. Его информативность вытекает из нормированности по времени и отражения средней характеристики динамики перемещения ЦД стоп.

Однако все эти показатели объединяет одно отрицательное качество. Они не отражают всей динамики процесса перемещения ЦД, по которой можно было бы судить о динамической стабилизации вертикального положения тела. Образно говоря, это всего лишь застывшие фотографии итогового процесса, сделанные в различных ракурсах.

Из всего арсенала стабилometрических показателей, предложенных для проведения традиционной стабилometрической диагностики, на сегодняшний день можно с достаточной степенью надежности опираться на координаты ЦД стоп, среднюю скорость его перемещения и спектральный анализ стабิโลграмм.

ВЕКТОРНЫЙ АНАЛИЗ СКГ

Векторный анализ статокинезиграмм качественно изменил достоверность стабилometрической диагностики, осуществляемой ранее исключительно по классическим алгоритмам анализа траектории перемещения ЦД человека. На чем же основаны принципы векторного анализа?

Компьютерная стабилometрия предполагает дискретную регистрацию координат ЦД стоп с частотой 40–50 Гц при помощи аналого-цифрового преобразователя с последующей обработкой этого массива данных специальной компьютерной программой. Таким образом, СКГ представляет собой последовательный ряд значений координат ЦД стоп.

Первым попытался проанализировать весь массив данных СКГ К.-Н. Mauritz [6]. Он помещал центр искусственной системы координат в центр СКГ (точку ее математического ожидания) и разбивал всю плоскость на 16 секторов. По результатам вычисления среднего расстояния в мм от центра СКГ до всех дискретных точек, попавших в каждый из секторов, строилась круговая гистограмма положения ЦД стоп по типу «розы ветров». Эта гистограмма демонстрировала преобладание отклонения в различных направлениях (рис. 1).

Т. Okuzono [7] построил круговую гистограмму по другому принципу. Сначала он соединил все дискретные точки СКГ между собой. Получилась последовательность векторов, имеющих определенную длину и направление (рис. 2).

Каждый вектор помещался своей начальной точкой в центр искусственной системы координат, а затем рассчитывалась средняя длина векторов, попавших в каждый из 18 секторов по 20° каждый. Затем стро-

Рисунок 1. Круговая гистограмма положения центра давления стоп

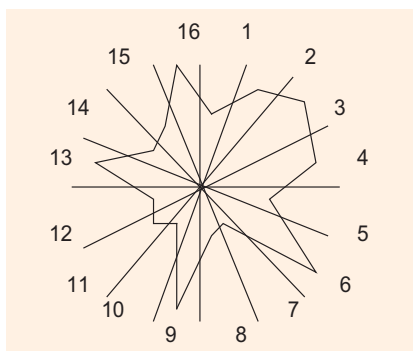


Рисунок 2. Векторы статокинезиграммы

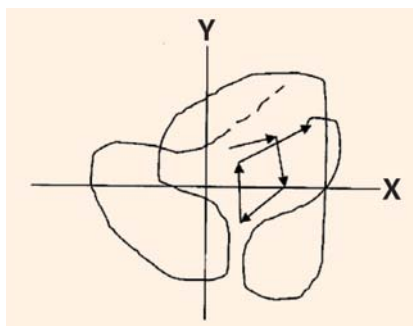


Рисунок 3. Статокинезиграмма (слева) и векторная статокинезиграмма (справа) по Т. Okuzono, 1983

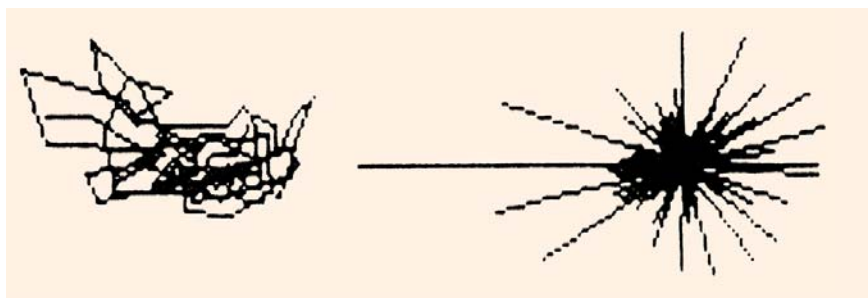


Рисунок 4. Векторограмма в системе координат линейной скорости

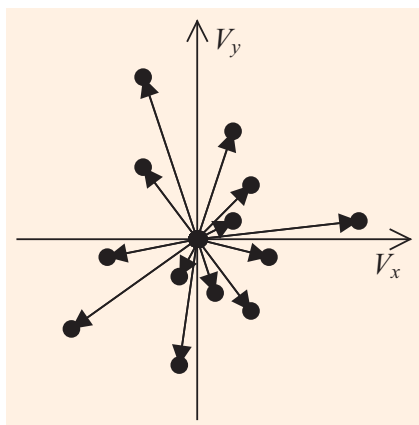
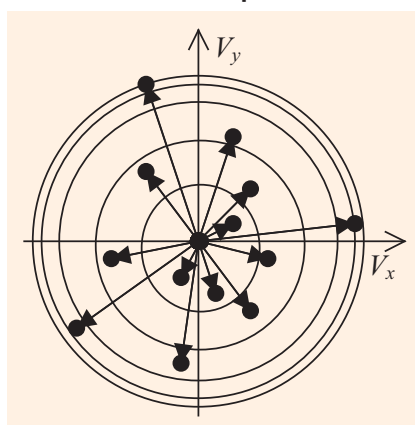


Рисунок 5. Векторограмма с наложенными кольцами равной площади



илась векторная СКГ. Векторная СКГ значительно отличалась от обычной СКГ (рис. 3).

У здоровых лиц Т. Okuzono выделил 6 типов векторной СКГ: центростремительный тип (centripetal), диффузный тип (diffuse), переднезадний тип (antero-posterior), мультицентрический тип (multicentric), латерально-колебательный тип (lateral-swaying) и более стабильный при закрытых глазах тип (more stable-with eyes closed).

При периферических поражениях вестибулярной системы в векторной СКГ он наблюдал значительное увеличение латеральных колебаний тела, а при центральных поражениях – колебаний в переднезаднем направлении.

Положительными качествами обоих вышеуказанных способов обработки стабилметрической информации является учет всех дискретных точек регистрируемого стабилметрического сигнала. Векторная СКГ имеет преимущество в том, что расчет величины и направления смещения ЦД проводится безотносительно математического центра СКГ. Длина векторов (L) отражает линейную скорость перемещения ЦД $V_{\text{мм/сек}} = L_{\text{мм}} \times 1/f$ дискретизации. Тем самым отображается не преобладающее положение ЦД в СКГ, а преобладание скорости перемещения ЦД в определенных направлениях.

Оба метода за более чем 30-летнюю историю своего существования не нашли широкого применения в клинической практике, а сам векторный анализ его авторами не совершенствовался.

Наше внимание привлекла возможность изучения при помощи этого метода линейной и угловой скоростей перемещения ЦД. Исследования проводились на отечественном стабиланализаторе компьютерном с биологической обратной связью «СтабилАн-01». Частота дискретизации стабилметрического сигнала составляла 50 Гц.

Было предложено 19 векторных показателей. Вычисляемая по векторам СКГ средняя линейная скорость была эквивалента ранее вычисляемой средней скорости как частного от деления длины СКГ на время исследования. Этот показатель определялся суммой значений линейной скорости всех векторов, деленной на их количество, и выражался в мм/сек.

Кроме анализа средней линейной скорости, была предпринята попытка разработки интегрального векторного показателя по функции распределения векторов линейной скорости. Он был назван «Качество функции равновесия» (КФР). Для этого строилась векторограмма в системе координат линейной скорости: V_x , мм/сек; V_y , мм/сек (рис. 4).

Облако вершин векторов разделилось на n зон кольцами равной площади (рис. 5).

Величина площади центральной (первой) зоны S_1 фиксирована и определена на основе экспериментальных исследований различных групп людей. Величина внешнего радиуса i -го кольца определяется по формуле:

$$R_i = \sqrt{\frac{i \cdot S_1}{\pi}}$$

Функция распределения линейной скорости векторов по кольцам равной площади подчиняется экспоненциальной зависимости (рис. 6). Параметр КФР рассчитывается в

Рисунок 6. Экспоненциальный закон распределения линейной скорости векторов и площади для расчета КФР

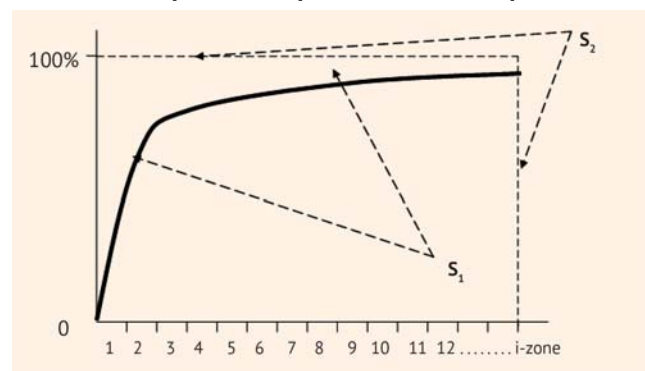
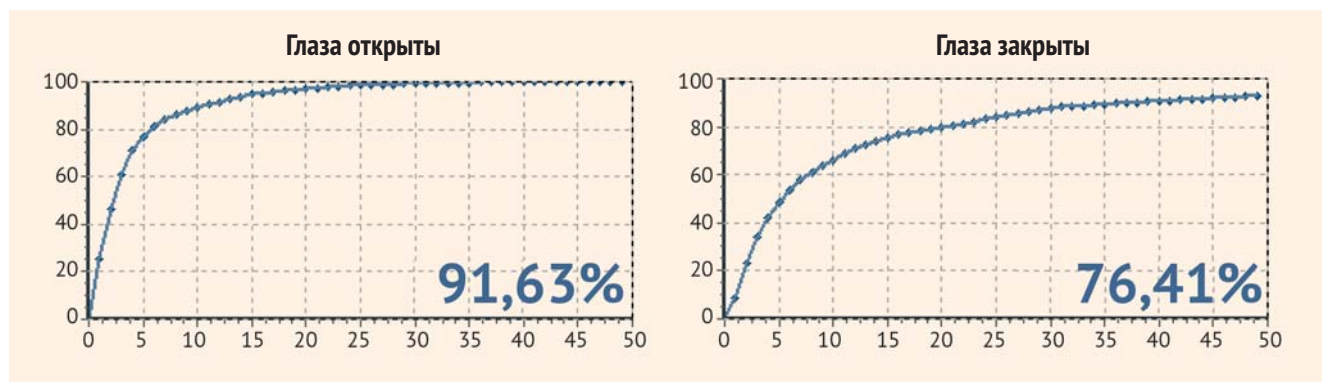
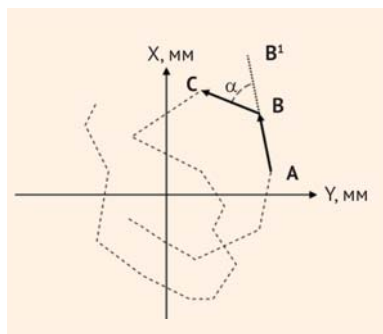


Рисунок 7. Графики закона распределения и результаты расчета КФР здорового человека с открытыми и закрытыми глазами**Рисунок 8.** Фрагмент векторов статокинезиграммы с обозначенным углом отклонения α вектора ВС относительно траектории АВ¹ вектора АВ

виде процентного отношения площади S_1 , ограниченной кривой экспоненты, к площади прямоугольника S_2 , ограниченного осями координат, вертикальной границей 50 зоны и горизонтальной границей на уровне общего количества векторов.

В качестве примера приводим графики закона распределения и результаты расчета КФР

здорового человека с открытыми и закрытыми глазами, полученные при помощи входящего в состав комплекса «СтабилАн-01» программного обеспечения «СтабМед» (рис. 7).

При помощи анализа векторов СКГ появилась новая возможность расчета угловой скорости перемещения ЦД. Каждый последующий вектор СКГ отклонен от траектории предыдущего на определенный угол α (рис. 8). При этом угловая скорость составляет α/t и выражается в %/сек. При частоте дискретизации 50 Гц $t = 0,02$ сек (1/50Гц).

При своевременной компенсации человеком отклонений его тела от вертикали скорость движения ЦД должна быть минимальной. Любые нарушения в стабилизации вертикального положения тела приводят к задержкам и ошибкам в коррекции отклонений. Это выражается в увеличении линейной скорости перемещения ЦД и резких изменениях направления его движения.

Анализ динамики линейной и угловой скоростей показал нелинейный (стохастический) характер их изменения [8]. Если линейная скорость имеет только положительные значения (рис. 9), то угловая скорость периодически принимает положительные и отрицательные значения (рис. 10).

Несмотря на то что КФР зарекомендовал себя с положительной стороны и успешно используется в России

более 15 лет, оставалась неудовлетворенность тем, что он не учитывает угловую скорость перемещения ЦД, а также не отражает динамику процесса поддержания равновесия тела. Поэтому в качестве фактора динамической Стабилизации (ФДС) была предложена площадь сектора, «заметаемая» последующим вектором относительно направления предыдущего вектора. Размерность ФДС (мм/с)² × радиан/с. Уместная в данном случае аналогия – площадь сектора на лобовом стекле автомобиля, очищаемая постоянно движущейся щеткой. Динамика ФДС здорового человека с открытыми и закрытыми глазами отражена на рисунках 11 и 12.

Рисунок 9. Динамика мгновенной линейной скорости перемещения центра давления**Рисунок 10.** Динамика мгновенной угловой скорости перемещения центра давления

Рисунок 11. Вариация мгновенных значений ФДС здорового человека с открытыми глазами в течение 45 с



Рисунок 12. Вариация мгновенных значений ФДС здорового человека с закрытыми глазами в течение 45 с



Идея подобного расчета принадлежит великому немецкому астроному Иоганну Кеплеру, первооткрывателю законов движения планет Солнечной системы, который доказал следующее: когда планеты перемещаются по эллипсовидной траектории, то площадь, которую «заметает» их радиус в единицу времени, одинакова. В отличие от закона Кеплера динамическая стабилизация вертикального положения тела проявляется в стохастическом изменении ФДС вследствие постоянного противодействия процессов, дестабилизирующих и стабилизирующих равновесие тела человека.

Вообще именно выдающийся французский постуролог Р.-М. Gagey (2004) ввел понятие *динамической стабилизации вертикального положения тела*, которое основывалось на представлении о нелинейности процесса перемещения ЦД стоп. Это дало новый толчок в развитии векторного анализа СКГ.

Стало понятно, что необходимо оценивать всю динамику процесса стабилизации и анализировать одновременно как линейное, так и угловое перемещение ЦД стоп. Параметром интегральной оценки линейного и углового перемещения ЦД в динамике как раз и выступает ФДС. Дисперсия значений этого фактора отражает интегральную характеристику динамической стабилизации вертикального положения тела. Так же как и КФР, она выража-

ется в процентах и названа индексом динамической стабилизации (ИДС) [10].

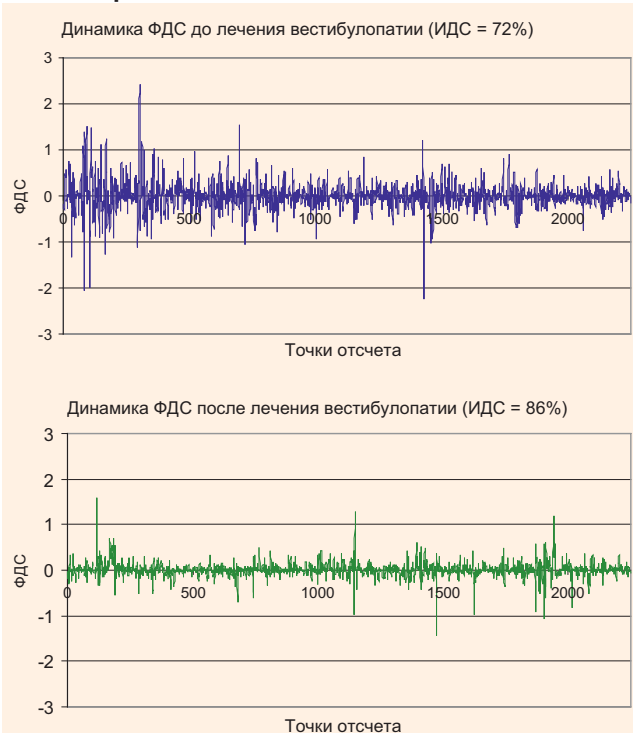
По ФДС и ИДС можно судить об эффективности любого вида лечения (рис. 13), а также реабилитации при различных заболеваниях, о степени тренированности спортсменов.

Так как массив значений ФДС при каждом обследовании большой, то имеется возможность проводить оценку статистической значимости различия результатов пар обследований одного пациента при помощи F-критерия Фишера для дисперсий. В данном примере $F = 3,63$ ($p < 0,001$).

Для удобства пользователей создано внешнее микропроцессорное конверторное USB-устройство, которое позволяет преобразовывать массив координат ЦД (X; Y), полученных при помощи программного обеспечения стабигрофов любого отечественного или зарубежного производителя, в сводку значений ИДС и дисперсии ФДС для расчета статистической достоверности различия.

Полезным и наглядным для практикующих врачей подходом оказалась возможность создания звукового образа ИДС – числовой массив переводится в однотональный звуковой сигнал, характеризующий уровень динамической стабилизации [9, 10]. По высоте звука врач может легко ориентироваться в выраженности динамической стабилизации вертикального положения тела каждого человека и судить о ее положительных или отрицательных изменениях на этапах реабилитации или по мере прогрессирования заболевания.

Рисунок 13. Динамика ФДС пациента Р-ва с вестибулопатией до лечения (вверху) и после лечения (внизу) – глаза открыты





медицинский совет online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard



Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

Описанная методология подкреплена патентом на изобретение №2380035 «Способ оценки функционального состояния человека (ИДС)» с приоритетом от 26.01.2009 г. [11]. USB-устройство производится ООО «Научно-медицинская фирма «Статокин», г. Москва.

Полезным и наглядным для практикующих врачей подходом оказалась возможность создания звукового образа ИДС – числовой массив переводится в однотональный звуковой сигнал, характеризующий уровень динамической стабилизации

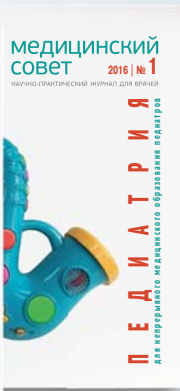
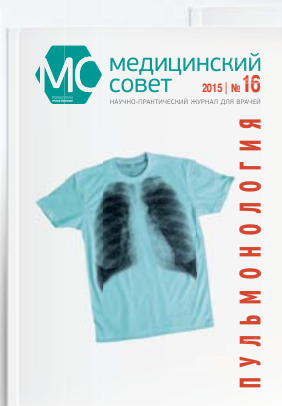
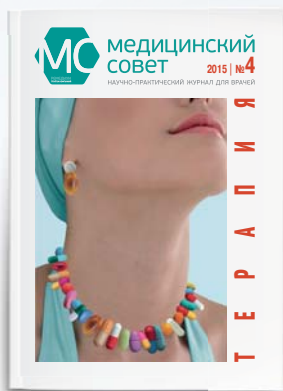
Таким образом, векторный анализ статокинезиграммы открыл новое направление в оценке динамической стабилизации вертикального положения тела. Используя его, врач может по показателю ИДС, выраженному в процентах и представленному в виде звукового образа, оценивать эффективность лечения, а также на этапах обследования и лечения проводить статистическую оценку достоверности различия вариативности показателя ИДС одного пациента, а не групп лиц, что имеет место при использовании врачом исключительно классических параметров анализа статокинезиграммы.



ЛИТЕРАТУРА

1. Усачев В.И., Печорин П.Е. Компьютерная стабилометрия в диагностике нарушения функции равновесия тела при детском церебральном параличе и оценке эффективности лечения. Восстановительная медицина и реабилитация, 2006: Материалы III Международного Конгресса. М.: «Экспресс Конференции», 2006: 96-97.
2. Parsons J. Tensegrity – unifying concept. Функциональные нарушения тканей тела человека и восстановление функций организма: Материалы Международного симпозиума. СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2005: 124-139.
3. Гаже П.-М., Вебер Б. Постурология. Регуляция и нарушения равновесия тела человека: перевод с французского. Под ред. В.И. Усачева. СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2008. 316 с.
4. Бабский Е.Б., Гурфинкель В.С., Ромель Э.Л. Новый способ исследования устойчивости стояния человека. Физиол. журн. СССР, 1955, 12(3): 423-426.
5. Usatchev VI, Sliva SS, Belyaev VE. Stabilometric testing of a postural system. Abstracts of the XVIIth Conference of ISGGR. Marseille, 2005, 21(suppl. 1): 151.
6. Mauritz K.-H. Standataxie bei Kleinhirnlasionen, Untersuchungen zur Differential-diagnostik und Pathophysiologie gestorter Haltungregulation. Freiburg, 1979.
7. Okuzono T. Vector statokinesigram. A new method of analysis of human body sway. Pract. Otol. Kyoto, 1983, 76(10): 2565-2580.
8. Усачев В.И. Оценка динамической стабилизации центра давления стоп по данным анализа векторов статокинезиграммы. В кн.: П.-М. Гаже, Б. Вебер Постурология. Регуляция и нарушения функции равновесия тела человека: перевод с французского. Под ред. В.И. Усачева. СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2008: 291-296.
9. Usachev V.I. Estimation of dynamic stabilization of vertical body position in diagnostics of effectiveness of treatment and rehabilitation. Abstracts of the 5TH International Posture Symposium. Bratislava, 2008, 53.
10. Усачев В.И., Доценко В.И., Кононов А.Ф., Артемов В.Г. Новая методология стабилометрической диагностики нарушения функции равновесия тела. Вестн. оторинолар., 2009, 3: 19-22.
11. Усачев В.И., Артемов В.Г., Кононов А.Ф. Способ оценки функционального состояния человека (ИДС). Патент на изобретение № 2380035. М., 2010 (приоритет от 26.01.2009 года).

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2017 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2017 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2017 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать» индексы **48562, 70223**

«Пресса России» индекс **27871**

«Каталог российской прессы Почта России» индекс **35610**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
тел. в г. Санкт-Петербурге:
(812) 971-72-13,

РМВС-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловые издания»,
тел. (495) 685-59-78

ООО «Деловая пресса», г. Киров,
тел. (8332) 37-72-03

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52 регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ЗАО «Руспресса»,
тел. (495) 729-47-00, тел. (495)
651-82-19


ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-17				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь – декабрь) 2017 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			Без налога (НДС)	–
			Сумма к оплате	6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
Руководитель предприятия			 (Косарева Т.В.)	



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН7718825272\771801001 ООО «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO



СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЫБОРА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

СРЕДНЕТЯЖЕЛЫХ И ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ БАКТЕРИАЛЬНОГО РИНОСИНУСИТА

Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев острые воспалительные заболевания полости носа и околоносовых пазух имеют вирусную природу, присоединение бактериальной инфекции значительно отягощает течение заболевания, ведет к развитию рецидивирующих и хронических форм. Вопрос подбора адекватной системной антибактериальной терапии при остром риносинусите является актуальным в ежедневной практике оториноларинголога, а невнимательность и ошибки при этом ведут не только к неудаче в конкретном клиническом случае, но и к глобальным эпидемиологическим последствиям, таким как рост антибиотикорезистентности и распространение устойчивых штаммов в популяции. Наряду с традиционными антибиотиками пенициллинового ряда, цефалоспорины и макролидами, свою нишу в этиотропном лечении бактериальных риносинуситов нашли респираторные фторхинолоны. В статье подробно рассматриваются особенности применения группы фторхинолонов в ЛОР-практике, а также конкретно левофлоксацин как наиболее популярный в нашей стране и изученный представитель группы.

Ключевые слова: бактериальный риносинусит, клинические рекомендации, рекомендательные документы, этиотропная терапия, пневмококковая инфекция, антибиотикорезистентность, комплаенс, левофлоксацин.

V.P. SOBOLEV, PhD in medicine, E.I. PETROVA

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

RECENT OPTIONS IN MEDICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE BACTERIAL RHINOSINUSITIS

Despite the fact that in the majority of cases rhinosinusitis is known to be viral, bacterial infections still play their role. Bacterial etiology for sinonasal pathology usually means more severe condition, chronic forms and frequent recurrence. Treatment of acute bacterial rhinosinusitis with systemic antibiotics is a challenging question. Unappropriate use of systemic antibiotics not only leads to individual treatment failure, but also causes global epidemiologic issues such as antibiotic resistance. The article reviews the role of respiratory fluoroquinolones in medical treatment of patients with moderate to severe bacterial rhinosinusitis.

Keywords: bacterial rhinosinusitis, treatment guidelines, reference documents, etiotropic treatment, pneumococcus infection, antibiotic resistance, compliance, levofloxacin.

ВСТУПЛЕНИЕ: О СОВРЕМЕННОЙ РОЛИ СИСТЕМНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РИНОСИНУСИТОВ

Острый синусит (который принято также называть риносинуситом, помня о неотделимости слизистых оболочек околоносовых пазух и полости носа друг от друга) – одно из самых частых заболеваний в мире, остается таковым на протяжении многих лет, несмотря на все открытия и достижения в современной клинической медицине. Не являясь, как правило, состоянием, угрожающим жизни пациента, он существенно влияет на качество жизни, ведет к временной потере трудоспособности и в конечном счете к многомиллионному экономическому ущербу для здравоохранения страны и всего мира.

Известно, что подавляющее большинство случаев риносинусита (до 95%) связано с вирусной инфекцией, протекает в легкой форме и не требует назначения какой-либо терапии, кроме симптоматической [1, 2]. Наиболее распространенные острые инфекционные заболевания респираторного тракта не являются достаточно серьезным основа-

нием для назначения системных антибактериальных препаратов. Однако в ряде случаев вирусная природа патологического процесса сменяется бактериальной – активируется сапрофитная или присоединяется патогенная микрофлора, усугубляются клинические проявления и заболевание принимает более тяжелое и затяжное течение [2, 3].

Острый бактериальный риносинусит, как правило, развивается не самостоятельно, а логически следует за эпизодом острой респираторной вирусной инфекции (обычной простуды) и составляет, согласно разным источникам, от 2 до 10% среди всех острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей [1–4]. К этим цифрам следует прибавить немалую группу пациентов с предсуществующими хроническими заболеваниями ЛОР-органов, у которых каждый эпизод обычной простуды с высокой вероятностью и в краткий срок переходит в обострение, протекающее упорно и требующее в конечном счете назначения антибактериальных препаратов. Значительно отягощает течение острых воспалительных заболеваний респираторного тракта и наличие хронической патологии других органов и систем [4, 5].

Учитывая вышеизложенное, вопрос назначения системных антибактериальных препаратов не является редким в практике оториноларинголога. Несомненно, системные антибиотики должны использоваться только при наличии показаний, со строгим соблюдением оптимальных дозировок, кратности приема и продолжительности лечения. При этом в современных условиях большинство пациентов с патологией ЛОР-органов наблюдаются амбулаторно, нередко отсутствует возможность регулярных повторных осмотров, длительного наблюдения, и поэтому правильный выбор терапии при первом обращении пациента является одним из основных условий эффективности лечения. Неадекватно подобранная терапия острого инфекционно-воспалительного процесса респираторного тракта приводит к затяжному течению заболевания, рецидивам, развитию осложнений и переходу в хроническую форму. Клинический, экономический и моральный ущерб неадекватной этиотропной терапии трудно переоценить [4, 5].

Выявление показаний и противопоказаний к антибактериальной терапии у больных с патологией дыхательных путей, как и выбор конкретного препарата для стартовой терапии и режима его дозирования, являются совсем не простыми задачами. Помимо особенностей клинической картины и степени тяжести заболевания, здесь необходимо учитывать множество сопутствующих факторов как со стороны пациента – возраст, наличие сопутствующих заболеваний, анамнестические данные о проводимой в течение последних 2 месяцев антибактериальной терапии, индивидуальной непереносимости препаратов, контакте с внутрибольничной флорой, так и более масштабных, а именно эпидемиологическую ситуацию в данном регионе и последние данные о распространенности резистентных форм возбудителей.

Наиболее распространенные острые инфекционные заболевания респираторного тракта не являются достаточно серьезным основанием для назначения системных антибактериальных препаратов

При выборе наиболее подходящего препарата из многообразия антибактериальных средств важна следующая информация о нем самом – высокая активность против наиболее вероятных возбудителей конкретной патологии, убедительная доказательная база о клинической эффективности, лабораторные подтверждения способности проникать и накапливаться в очаге воспаления, низкая токсичность, удобный режим дозирования и лекарственная форма. При выборе антибиотика необходимо учитывать все вышеперечисленное. Ухудшение состояния на фоне лечения или отсутствие эффекта через 72 ч от начала приема лекарственного средства является свидетельством неэффективности и показанием для замены препарата антибактериальной терапии [6].

Идеальным для каждого конкретного пациента является индивидуальный подбор антимикробного средства с

учетом данных микробиологического исследования. Хотя бактериологическое исследование материала для выявления конкретного возбудителя и его чувствительности к химиопрепаратам является основополагающим принципом антибактериальной терапии, практика наших дней такова, что этиотропная терапия в подавляющем большинстве случаев назначается эмпирически. Это связано как с особенностями позднего обращения пациентов, когда лечение уже нельзя откладывать, самостоятельным приемом ими антибактериальных препаратов, так и с техническим оснащением и длительностью микробиологических тестов, а также с болезненностью и инвазивностью процедуры забора материала для исследования (из околоносовых пазух). Так или иначе, реальная возможность быстро идентифицировать возбудителя до начала лечения в каждом клиническом случае у большинства практикующих врачей фактически отсутствует [6, 7].

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ РИНОСИНУСИТОВ: ВАЖНЕЙШИЕ ВОЗБУДИТЕЛИ И ИХ СВОЙСТВА

Структуру возбудителей внебольничных острых бактериальных синуситов составляют преимущественно *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (40–60 и 25–40% случаев заболеваний соответственно), реже встречаются *Moraxella catarrhalis* (2–10%), *Staphylococcus aureus* (4–5%), *Streptococcus pyogenes* (0–5%), аэробные грамотрицательные микроорганизмы (они преобладают, если речь идет о внутрибольничных синуситах), атипичная флора – *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* (у 7–12% пациентов), анаэробные микроорганизмы (особенно характерны для одонтогенных синуситов). По разным оценкам, около 20% клинических случаев характеризуются бактериальными микст-инфекциями, а также бактериально-вирусными ассоциациями. Острый бактериальный синусит, в частности, у пациентов с иммунодефицитными состояниями, может сопровождаться грибковой инфекцией (*Aspergillus* spp., *Phaeohiphomyces* spp., *Zygomycetes* spp.) [7, 8].

Острый риносинусит любой этиологии в определенном проценте случаев разрешается самостоятельно, без какой-либо терапии, однако это зависит от степени тяжести заболевания. Спонтанная эрадикация патогенов при легком течении острого бактериального риносинусита происходит примерно в половине случаев, в то время как при среднетяжелом и тяжелом вариантах течения заболевания – лишь в единичных случаях. Наряду со спонтанным выздоровлением, нередко встречаются трудно поддающиеся терапии случаи заболевания, несущие с собой высокий риск перехода в рецидивирующие и хронические формы [7–9].

Рассуждая об антибактериальной терапии, невозможно не сказать о приобретенной резистентности микроорганизмов. За последние десятилетия вышеперечисленные возбудители эволюционировали и выработали разнообразные факторы резистентности по отношению ко многим антибактериальным препаратам. Это естественный

процесс жизнедеятельности микроорганизмов, их природное приспособление к окружающей среде, который мы не можем остановить. Однако, помня о том, насколько весомый вклад в процесс развития антибиотикорезистентности вносит широкое, бесконтрольное и нерациональное использование антибактериальных препаратов, мы должны совершенствовать наши знания и методы лечения. Рациональное использование антибиотиков, направленное на ограничение распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекций, предполагает применение строго по показаниям препаратов, оказывающих именно бактерицидное действие, отказ от применения антибиотиков, к которым уже имеется высокий уровень резистентности или резистентность быстро нарастает, разумное применение свойств существующих лекарственных антимикробных средств. Бактериальная устойчивость представляет глобальную проблему в терапии инфекционных заболеваний, обесценивает и выводит из строя целые группы лекарств и создает реальную угрозу здравоохранению во всем мире [1, 5, 7, 8].

Помимо выработки защитных факторов антибиотикорезистентности, микроорганизмы обладают также способностью образовывать ассоциации – биопленки. Биопленки – это особая и крайне широко распространенная форма существования микробов, трехмерная биологическая структура, смысл которой заключается в защите находящихся в ней микроорганизмов от неблагоприятных факторов. Микроорганизмы в составе биопленки значительно жизнеспособнее и устойчивее, чем одиночные. Внутри биопленки наблюдается четко выстроенное взаимодействие между микробами с помощью сигнальных систем, обмен ферментами и питательными веществами, что практически делает структуру схожей с многоклеточным организмом. Формирование биопленок в организме человека, в частности в дыхательных путях, – процесс, серьезно снижающий эффективность лечения инфекционных заболеваний, так как ряд антибактериальных препаратов не может проникнуть внутрь. Открытие, изучение и накопление знаний о биопленках привели к резкому повышению требований к современным антибиотикам и поиску новых препаратов [7–9].

ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЮЩИЕСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Учитывая вышеизложенные эпидемиологические данные о наиболее значимых возбудителях бактериальных инфекций ЛОР-органов, в качестве их этиотропной терапии эмпирически могут быть использованы следующие группы противомикробных препаратов широкого спектра – β-лактамы (пенициллины и цефалоспорины), макролиды и фторхинолоны. Ранее успешно применявшиеся ко-тримоксазол и тетрациклины были вычеркнуты из списка в связи с развившимся в последние десятилетия высоким уровнем устойчивости к этим группам препаратов у основных возбудителей респираторных заболеваний [1, 2, 6, 7].

Препаратом выбора первой линии в лечении острых заболеваний ЛОР-органов бактериальной этиологии на протяжении многих лет является амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой или без нее. Клинический опыт его использования в оториноларингологии составляет уже более 30 лет, на протяжении которых препарат продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, притом уровень резистентности микроорганизмов к нему остается сравнительно невысоким. Помимо амоксициллина, возможно использование некоторых цефалоспоринов II и III поколений с учетом их антипневмококковой активности, а также макролидов. Макролиды при остром риносинусите в отдельных случаях бывают уместны за счет их расширенного спектра активности в отношении атипичных возбудителей, а также, естественно, при непереносимости β-лактамов, но нельзя забывать, что уровень резистентности к макролидам штаммов пневмококка в отдельных регионах быстро растет, и, кроме того, несмотря на широкий спектр действия, макролиды от природы малоактивны в отношении *H. Influenzae* – второго по значимости возбудителя бактериальных риносинуситов [9, 10].

Фторхинолоны традиционно стоят в ряду альтернативных препаратов для этиотропной терапии острых бактериальных синуситов. В ряде случаев в качестве стартовой терапии в лечении бактериальных риносинуситов могут быть использованы респираторные фторхинолоны – левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин. Область их использования: клинические случаи с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания, аллергические реакции в анамнезе/непереносимость β-лактамов и макролидов, наличие сопутствующих хронических заболеваний, контакт с внутрибольничной инфекцией, а также предшествующая антибактериальная терапия β-лактамами и макролидами менее 6 недель назад, отсутствие или неполная эффективность стартовой терапии β-лактамами и макролидами [10].

О КЛАССЕ ФТОРХИНОЛОНОВ: ВАЖНЕЙШИЕ СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ

Класс хинолонов берет начало от налидиксовой кислоты, синтезированной из хлорохина (противомалярийного препарата) в 1962 г. Поиск возможностей расширения антимикробного спектра хинолонов и повышения уровня антибактериальной активности привел к созданию их фторированных производных – фторхинолонов, ставших впоследствии одной из важнейших групп антибактериальных препаратов. Ранние хинолоны и фторхинолоны были активны только лишь по отношению к грамотрицательным бактериям. Следующими этапами их эволюции стали синтез соединений с повышенной активностью в отношении грамположительных бактерий, а в дальнейшем и анаэробов [10, 11].

По спектру антимикробных свойств все хинолоны представляют IV поколения (по R. Quintiliani, 1999): I: налидиксовая, оксолиновая, пипемидовая кислоты; II: ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлокса-

цин, ципрофлоксацин; III: левофлоксацин; IV: моксифлоксацин, гемифлоксацин. К фторированным хинолонам согласно данной классификации относятся лекарственные средства только II–IV поколения. Респираторные, или антипневмококковые, фторхинолоны – это препараты III и IV поколений, отличающиеся высокой клинической эффективностью в отношении инфекций *Streptococcus pneumoniae*. IV поколение отличается от предыдущего высокой антианаэробной активностью. На вирусы, грибы и простейшие микроорганизмы фторхинолоны действия не оказывают [6, 10, 11].

Класс фторхинолонов характеризуют свой собственный бактерицидный механизм действия (основанный на ингибировании ферментов биосинтеза ДНК – топоизомеразы II и топоизомеразы IV внутри бактериальной клетки, что вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах бактерий, не влияя на структуры клеток человека), высокая биодоступность, способность препаратов к накоплению в клетках фагоцитарной системы (полинуклеары, макрофаги), широкий спектр противомикробной активности, наличие длительного постантибиотического эффекта, сравнительно медленное развитие резистентности [6, 10, 11].

Фторхинолоны выпускаются в различных лекарственных формах как для системного, так и для местного применения. Существование у одного и того же препарата как парентеральной, так и пероральной лекарственных форм позволяет разрабатывать схемы ступенчатой терапии, что значительно уменьшает затраты на лечение, а также сокращает время пребывания пациентов в стационаре. Эффективность ступенчатой монотерапии одним препаратом, например левофлоксацином при меньших финансовых затратах в сравнении с комбинированным ступенчатым лечением несколькими антибактериальными средствами разных классов была неоднократно доказана в клинических испытаниях [6, 10, 11].

Системные антибиотики должны использоваться только при наличии показаний, со строгим соблюдением оптимальных дозировок, кратности приема и продолжительности лечения

Независимо от способа введения лекарственные средства класса фторхинолонов хорошо проникают в различные органы и ткани, медленно выводятся из организма, но при этом не имеют склонности к кумуляции. Биодоступность фторхинолонов при пероральном приеме высокая и не зависит от приема пищи. Высокая бактерицидная активность фторхинолонов позволила разработать для ряда препаратов (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин) лекарственные формы для местного применения в виде глазных и ушных капель [10, 11].

Фторхинолоны с успехом применяются при лечении различных внебольничных и госпитальных инфекций, их эффективность продемонстрирована результатами многочисленных контролируемых клинических испытаний. В

литературе также встречаются данные о возможном противовоспалительном, антиаллергическом, иммуномодулирующем и повышающем фагоцитарную активность нейтрофилов эффектах некоторых фторхинолонов, однако все эти эффекты находятся еще на этапе исследований.

Высокая бактерицидная активность фторхинолонов позволила разработать для ряда препаратов (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин) лекарственные формы для местного применения в виде глазных и ушных капель

Фторхинолоны являются малотоксичной группой препаратов, для них характерно высокое соотношение эффективности и безопасности, при условии, что учтены все особенности их фармакокинетики. Фторхинолоны ингибируют систему цитохрома P450, соответственно, способны влиять на скорость метаболизма других лекарственных препаратов, что всегда необходимо учитывать при подборе дозы. Выведение препаратов этого класса происходит преимущественно через почки, соответственно, при почечной недостаточности также необходима коррекция дозы. По данным клинических испытаний, частота возникновения всех нежелательных явлений на фоне применения фторхинолонов составляет около 8%, а достаточно серьезные побочные реакции, требующие прекращения лечения, отмечаются у 1–3% пациентов. Наиболее часто регистрируются побочные нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и печени и со стороны центральной нервной системы. В редких случаях на фоне использования фторхинолонов возможно развитие тендинитов и тендовагинитов, кардиотоксический эффект, проявляющийся удлинением интервала QT на ЭКГ. Фторхинолонам свойственна фототоксичность, в связи с чем следует помнить об ограничении времени пребывания на солнце на протяжении всего курса лечения. Аллергические реакции наблюдаются у 1–2% больных. Фторхинолоны не применяются у детей, так как описано их возможное влияние на рост и развитие хрящевой ткани, также не рекомендуется применение фторхинолонов во время беременности и кормления грудью. Сведения о тератогенности фторхинолонов в современной литературе отсутствуют [6, 10, 11].

Следует особо отметить, что в своих обновленных рекомендациях относительно применения фторхинолонов, вышедших в мае 2016 г., комитет по контролю безопасности лекарственных средств в США (FDA) строго призывает воздержаться от применения антибиотиков этого класса при легких и неосложненных формах острого синусита, бронхита и инфекций мочевыводящих путей у тех пациентов, кому доступны другие варианты этиотропной терапии. Это связано с тем, что побочные эффекты системного применения фторхинолонов хоть и редки, однако достаточно серьезны и превышают пользу в данных клинических ситуациях. Согласно рекомендациям FDA, область применения фторхинолонов в современной

практике должна быть определена как среднетяжелые и тяжелые, хронические и рецидивирующие формы инфекционных заболеваний, в условиях неэффективности или непереносимости других классов антибактериальных препаратов [12].

МЕСТО РЕСПИРАТОРНЫХ ФТОРХИНОЛОНОВ В ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ

В лечении инфекционных заболеваний ЛОР-органов хинолоны и фторхинолоны I–II поколения не используются, так как препараты данных групп лекарственных средств практически не действуют на основных представителей респираторных патогенов, а именно пневмококка и гемофильную палочку. Напротив, препараты, представляющие III и IV поколения фторхинолонов, демонстрируют высокую активность против большинства бактериальных возбудителей заболеваний дыхательных путей, в частности *S. pneumoniae*, за что и названы антипневмококковыми, или респираторными, фторхинолонами. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы три препарата из группы респираторных фторхинолонов – левофлоксацин, моксифлоксацин и гемифлоксацин [13, 14].

Согласно самым современным клиническим руководствам последних лет, респираторные фторхинолоны в качестве терапии бактериальных синуситов занимают в суммарном рейтинге по оценке клинической эффективности места выше их более традиционных предшественников (бета-лактамов и макролидов). Несмотря на то что многие исследования не демонстрируют принципиальной разницы именно в устранении клинических симптомов, очевидна гораздо большая чувствительность возбудителей к респираторным фторхинолонам и их высокая «микробиологическая» эффективность, т. е. возможность полной эрадикации возбудителя. Этот показатель, безусловно, привлекает внимание специалистов здравоохранения во всем мире и является принципиально важным для разработки стратегий по снижению распространенности длительно текущих, хронических форм респираторных заболеваний, а также по ограничению циркуляции возбудителей в человеческой популяции.

Перспективы использования респираторных фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций дыхательных путей и уха продемонстрированы рядом исследований, в которых показана меньшая неэффективность лечения данными препаратами по сравнению с другими группами антибиотиков, что связано с их высокой активностью в отношении практически всех потенциальных возбудителей, включая атипичные микроорганизмы и лекарственно-устойчивые штаммы пневмококка [11, 13, 14].

ЛЕВОФЛОКСАЦИН: МЕСТО В ГРУППЕ ФТОРХИНОЛОНОВ, ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

Левофлоксацин является единственным представителем III поколения фторхинолонов, подтвердившим соче-

тание высокой эффективности и безопасности и успешно применяющимся в современной клинической практике.

Химическая формула препарата была разработана японскими учеными. Международное название препарата отражает тот факт, что с точки зрения фармацевтической химии левофлоксацин является левовращающим оптическим изомером офлоксацина (хинолона II поколения). Левовращающий изомер офлоксацина в два раза активнее правовращающего, но при этом демонстрирует лучшую переносимость на практике, лучшие фармакокинетические свойства. Среди респираторных фторхинолонов левофлоксацин пока является единственным препаратом, выпускающимся в двух лекарственных формах, – для приема внутрь и для внутривенного введения. Концентрация левофлоксацина в плазме крови после внутривенного введения равна концентрации при приеме таблеток. Поэтому пероральный и внутривенный пути введения могут считаться взаимозаменяемыми. При приеме внутрь левофлоксацин быстро и практически полностью всасывается (прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции). Биодоступность препарата составляет 99%. Препарат связывается с белками плазмы на 30–40%, благодаря чему он хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы, полиморфно-ядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги. Препарат быстро проникает в очаг воспаления, в высокой концентрации накапливается в слизистой оболочке бронхов, трахеобронхиальном секрете и легочной ткани, что обуславливает его высокую эффективность именно при респираторной патологии. Быстрое создание эффективной концентрации в организме (через 1 ч после приема) ведет к проявлению клинического эффекта в первые же сутки. Длительный период полувыведения препарата позволяет применять его 1 р/сут, что удобно и обеспечивает высокую приверженность к терапии, особенно у пациентов, получающих лечение амбулаторно [13, 14].

Ухудшение состояния на фоне лечения или отсутствие эффекта через 72 ч от начала приема лекарственного средства является свидетельством неэффективности и показанием для замены препарата антибактериальной терапией

Левофлоксацин обладает очень широким спектром противомикробного действия. Препарат высокоактивен как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также атипичных возбудителей: пенициллин-резистентных пневмококков, *Enterococcus faecalis*, чувствительных к метициллину штаммов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella* spp., *Klebsiella* spp. (*K. oxytoca*, *K. pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis*, *Proteus* spp. (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*), *Providencia* spp., *Brucella* spp., *Vibrio* spp., *Chlamydia* spp., *Pseudomonas* spp., *Citrobacter* spp., *Neisseria*

spp., *Campylobacter* spp., микобактерий, *Helicobacter pylori* и ряда других микроорганизмов. В отношении всех этих микроорганизмов левофлоксацин оказывает бактерицидный эффект (блокируя синтез ДНК и деление клеток), причем действует он как на планктонные (одиночные) формы, так и на биопленки. Резистентность микроорганизмов по отношению к левофлоксацину в настоящий момент невысокая: по данным многочисленных исследований, в том числе SSSR, ПеГАС I–II и др., левофлоксацин обладает высокой и стабильной активностью в отношении основных респираторных патогенов [13, 14].

Утвержденными показаниями к применению левофлоксацина являются заболевания верхних и нижних дыхательных путей (острый бактериальный синусит, бронхит, обострение хронического бронхита, пневмонии (как внебольничные, так и госпитальные), осложненные инфекции мочевыводящего тракта (в том числе пиелонефрит), инфекции кожи и мягких тканей, септические состояния, интраабдоминальные инфекции. Влияние на микроорганизмы, устойчивые к бета-лактамам, делает возможным его успешное применение у пациентов, которые не ответили на стартовые схемы антибиотикотерапии первой линии (пенициллины и цефалоспорины) [13, 14].

Среди других фторхинолонов левофлоксацин характеризуется хорошей переносимостью и незначительным риском серьезных нежелательных явлений (фототоксичность, гепатотоксичность, судороги, удлинение интервала QT). Клиническое исследование безопасности препарата включало более 500 млн пациентов, поэтому можно утверждать о хорошей переносимости данного лекарственного средства и его доказанной безопасности. Важно, что частота такого класс-ассоциированного осложнения при приеме фторхинолонов, как удлинение интервала QT и последующее нарушение сердечного ритма, на фоне лечения левофлоксацином ниже по сравнению с другими препаратами класса. Не выявлено связи его применения с тендовагинитами и разрывом ахиллова сухожилия. В настоящее время левофлоксацин позиционируется как один из самых безопасных представителей класса фторхинолонов [13, 14].

В руководстве EPOS (2012) приводятся данные ряда рандомизированных двойных слепых испытаний с

использованием левофлоксацина в лечении острого бактериального синусита. В испытании, выполненном Marple и соавт. (2007), и сравнивавшем эффективность и безопасность терапии азитромицином в дозе 2 г однократно (n = 270) и левофлоксацином в дозе 500 мг 2 р/сут курсом 10 дней (n = 261), лучший профиль безопасности отмечен для терапии ФХ – частота побочных эффектов составила 15,3%, тогда как лечение макролидом вызывало негативные явления в 23,3% случаев (уровень доказательств Ib). А в работе Murray и соавт. (2005), ранее сравнившей результативность указанных режимов, их эффективность оказалась сопоставимой – 92,8 и 94,5%.

Левофлоксацин является единственным представителем III поколения фторхинолонов, подтвердившим сочетание высокой эффективности и безопасности и успешно применяющимся в современной клинической практике

Левофлоксацин продемонстрировал преимущества как в плане клинической эффективности, так и относительно переносимости в сравнении с такими антибиотиками, как цефдинир 600 мг 1 р/сут курсом 10 дней (Henry et al., 2004); кларитромицин 500 мг 2 р/сут 10–14 дней (Lasko et al., 2008). В 2001 г. М. О'Харе и соавт. был проведен метаанализ, продемонстрировавший более выраженный клинический эффект левофлоксацина (500 мг 1 р/сут) в лечении острого бактериального синусита по сравнению с таковым амоксициллина/клавуланата (по 500 мг 3 р/сут) и кларитромицина (по 500 мг 2 р/сут): на терапию ответили 88,4–96; 87,3 и 93,3% пациентов соответственно. Подтверждены эффективность и безопасность использования различных схем левофлоксацина (в т. ч. и коротких) у лиц с острым бактериальным синуситом (М. Poole et al., 2005): сравнивались 10- и 5-дневный режимы терапии в дозе 500 и 750 мг соответственно. Улучшение состояния достигнуто у 91,4% больных, получавших левофлоксацин в высоких дозах, и у 88,6% участников из группы применения препарата в дозе 500 мг, что подтверждает высокую эффективность и безопасность препарата [1].



ЛИТЕРАТУРА

1. Fokkens WJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology*, 2012, 50(Suppl. 23): 1–298.
2. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I. MSc Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 152(2S).
3. Turner BJ, Williams S. Acute sinusitis. *Annals of internal medicine*, 2010.
4. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология: Руководство для врачей. М., 2014. 616 с.
5. Свистушкин В.М., Гринев И.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом: достигим ли консенсус? *Лечащий врач*, 2012, 11: 90–96.
6. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белюсова Ю.Б., Козлова С.Н. НИИХ СГМА. 2002. 586 с.
7. Каманин Е.И., Козлов Р.С., Веселов А.В. Острый бактериальный риносинусит. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2008, 10(1): 43–54.
8. Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального синусита. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2005, 7: 337–349.
9. Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Страчунский Л.С., Стецюк О.У., Каманин Е.И., Тарасов А.А., Отвагин И.В., Крюков А.И., Богомильский М.Р. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита. Пособие для врачей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2003, 5(2): 167–174.
10. Щекина Е.Г. Фторхинолоны: современная концепция применения. *Провизор*, 2007, 21: 28–33.
11. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: ЛОГАТА. 1998. 352 с.
12. FDA Drug Safety Communication – Safety Announcement: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections, warns about disabling side effects that can occur together, 12/05/2016 fda.gov.
13. Левофлоксацин – новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. М.: Дипак. 2006. 240 с.
14. Прохорович Е.А., Силина Е.Г. Возможности клинического применения левофлоксацина. *Лечащий врач*, 2007, 09(01).

ОСТРЫЙ РИНОСИНУСИТ:

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Заболеваемость острыми бактериальными патологиями ЛОР-органов достаточно высока и составляет 6–8 человек на 1 000 населения в осенне-зимний период. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в странах Европы острые риносинуситы ежегодно возникают у каждого седьмого человека, в США данное заболевание диагностируется у 16% взрослых. В Российской Федерации ежегодно регистрируется 10 млн случаев острого риносинусита.

В последние годы в лечении острых синуситов, помимо традиционной антибактериальной, противовоспалительной и противоотечной терапии, большое внимание уделяется секретомоторной и секретолитической терапии. С 1994 г. зарегистрирован новый препарат растительного происхождения с рефлекторным секретолитическим действием синупрет.

Анализ литературы позволяет заключить, что синупрет регулирует секрецию и нормализует вязкость слизи; устраняет мукостаз; действует на слизистую оболочку противоотечно и противовоспалительно; восстанавливает дренаж и вентиляцию параназальных синусов и барабанной полости; нормализует защитную функцию эпителия дыхательных путей против экзогенных и эндогенных повреждающих факторов; прерывает порочный круг при воспалении параназальных синусов; улучшает результаты антибактериальной терапии.

Таким образом, препарат синупрет может быть рекомендован для лечения острых синуситов в широкой клинической практике. Результаты ряда клинических исследований показали высокую эффективность, безопасность и преимущество в удобстве применения препарата в лечении данной, чрезвычайно распространенной и социально значимой патологии.

Ключевые слова: острый риносинусит, лечение острого риносинусита, нехирургическое лечение острого риносинусита, функциональная эндоскопическая ринопластика, *Adhatoda vasica*, качество жизни, доказательная медицина.

P.A. KOCHETKOV, PhD, E.I. FITYANOVA

First MSMU. THEM. Sechenov, Russian Federation

ACUTE RHINOSINUSITIS: ACTUAL APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

The incidence of upper respiratory tract acute pathologies is quite high and is 6.8 per 1,000 population in the autumn and winter period. According to the World Health Organization in Europe acute rhinosinusitis occur every seventh person per year, the disease is diagnosed in 16% of adults in the United States. There are 10000000 registered cases of acute rhinosinusitis each year in Russian Federation.

In recent years, acute sinusitis treatment, in addition to traditional antibacterial, anti-inflammatory, much attention is paid mucolytic drugs. Since 1994, new mucolytic drug sinupret has been registered for acute sinusitis treatment.

Analysis of the literature suggests that Sinupret regulates the secretion and normalizes the viscosity of mucus; eliminates mukostasis; It acts on the mucous membrane decongestants and anti-inflammatory; restores drainage and ventilation of the paranasal sinuses; normalizes the protective function of the airway epithelium against endogenous and exogenous damaging factors; It interrupts the vicious circle in inflammation of paranasal sinuses; antibiotic therapy improves the results.

Thus Sinupret drug can be recommended for the treatment of acute sinusitis in clinical practice. A number of clinical trials have shown high efficacy, safety and convenience advantage of the drug in treating this highly prevalent and socially significant diseases.

Keywords: acute rhynosinusitis, acute rhynosinusitis treatment, acute rhynosinusitis treatment without surgery, sinus surgery, *Adhatoda vasica*, life quality, evidence based medicine.

Острые воспалительные заболевания ЛОР-органов на сегодняшний день чрезвычайно распространены как в России, так и в других странах мира. Данная группа патологий поражает людей независимо от пола, возраста, социального статуса и чаще наблюдается в осенне-зимний период. Заболеваемость острыми бактериальными патологиями ЛОР-органов достаточно высока и составляет 6–8 человек на 1 000 населения в осенне-зимний период. В летние месяцы данный показатель составляет 2–3 на 1 000 населения [1–8].

Проблема острого синусита остается чрезвычайно актуальной в любое время года и социально значимой. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в странах Европы риносинуситы ежегодно возникают у каждого седьмого человека, в США данное заболе-

вание диагностируется у 16% взрослых [9]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется 10 млн случаев острого риносинусита [10].

Кроме того, острые риносинуситы занимают 5-е место по частоте назначения антибиотикотерапии: от 9 до 21% назначений антибиотиков – в педиатрической практике, причем нередко антибактериальная терапия назначается необоснованно – без присоединения бактериальной флоры [9, 11]. Социальная значимость проблемы острого риносинусита связана с наносимым экономическим ущербом. Только прямые затраты на лечение одного пациента хроническим риносинуситом, включающие в себя стоимость базового набора лекарственных средств, достигают 1 220–1 539 долл. в год [12]. Риносинуситы чрезвычайно влияют на качество жизни пациентов и только

в США приводят к ежегодным прямым затратам в 5,8 млрд долл., при этом 30,6% затрат связаны с лечением детей в возрасте до 12 лет [13, 14].

Острый риносинусит – воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух и полости носа длительностью менее 12 недель и сопровождающееся двумя или более симптомами, к которым относятся: затруднение носового дыхания (заложенность носа) или выделения из носа; давление/боль в области лица; снижение или потеря обоняния.

К дополнительным диагностическим признакам заболевания относятся: риноскопические/эндоскопические признаки: слизисто-гнойное отделяемое преимущественно в среднем носовом ходе, отек/слизистая обструкция преимущественно в среднем носовом ходе и изменения, выявленные по результатам компьютерной томографии: изменения слизистой в пределах остиомеатального комплекса и/или пазух, полное исчезновение симптомов не позднее, чем через 12 недель от начала заболевания.

В педиатрической практике острый риносинусит определяется как внезапное появление двух или более симптомов:

- заложенность носа/затрудненное носовое дыхание,
- бесцветные/светлые выделения из носа,
- кашель (в дневное или ночное время),
- сохранение симптомов менее 12 недель [9, 11, 14, 16].

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра выделяют: острый верхнечелюстной синусит, острый фронтальный синусит, острый этмоидальный синусит, острый сфеноидальный синусит, острый пансинусит, другой острый синусит, острый неоточенный синусит [15].

Согласно согласительным документам по острому риносинуситу последней редакции (EPOS, 2012) целесообразно выделять вирусный, поствирусный и бактериальный риносинусит. Вирусный риносинусит имеет место, если вышеперечисленные симптомы продолжаются короткий промежуток времени (до 10 дней), причем данная патология у подавляющего большинства пациентов проходит самостоятельно [14]. Если симптомы усиливаются через 5 дней и продолжаются больше 10 дней, можно диагностировать острый поствирусный риносинусит. При появлении гнойного отделяемого из носа, усилении боли в области лица или проекции околоносовых пазух, повышении температуры тела, СОЭ, уровня С-реактивного белка в сыворотке крови можно считать, что в таком случае имеет место острый бактериальный риносинусит [10, 14, 15].

Острый риносинусит в 2–10% случаев имеет бактериальную этиологию, а в 90–98% случаев имеет место вирусный и поствирусный. Вторичная бактериальная инфекция околоносовых пазух после перенесенной вирусной инфекции развивается у 0,5–2% взрослых и у 5% детей [16, 17].

Говоря об этиологии данной патологии, следует отметить, что среди бактериальных возбудителей острого синусита наиболее значимыми в настоящее время являются так называемые «респираторные патогены» – *Streptococcus pneumoniae* (19–47%), *Haemophilus influenzae* (26–47%), ассоциация этих возбудителей (около 7%),

реже – β -гемолитические стрептококки не группы А (1,5–13%), *S. pyogenes* (5–9%), не β -гемолитические стрептококки (5%), *S. aureus* (2%), *M. catarrhalis* (1%), *H. parainfluenzae* (1%). Нельзя забывать о факультативно-анаэробной микрофлоре (*Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, а также *Prevotella* и *Porphyromonas*), участвующей в поддержании активного воспаления в пазухе и способствующей развитию хронического воспаления [14, 16, 18].

В последнее время отмечается увеличение до 10% доли атипичных возбудителей (хламидий, микоплазм) в развитии острого риносинусита как у взрослых, так и у детей [14, 18].

К факторам риска данного заболевания относят курение, анамнез аллергического ринита. Данные факторы вызывают вторичную цилиарную дисфункцию, вследствие чего такие пациенты чаще болеют острым риносинуситом. Кроме того, доказана роль плохого психического состояния пациентов, депрессивных состояний в частоте рецидивов и хронизации заболевания. Несомненно в хроническом течении заболевания ведущую роль играют анатомические предпосылки: искривление перегородки носа, булла средней носовой раковины, гиперпневматизация решетчатой буллы, гиперпневматизация клетки бугорка носа (agger nasi), инфраорбитальная клетка (Галлера), парадоксальный изгиб средней носовой раковины, аномалии строения крючковидного отростка, дополнительное соустье верхнечелюстной пазухи (ВЧП), узкий носовой клапан. Однако сведения о влиянии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на развитие острого риносинусита противоречивы [14, 15].

Острый риносинусит – воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух и полости носа длительностью менее 12 недель, сопровождающееся двумя или более симптомами, к которым относятся: затруднение носового дыхания (заложенность носа) или выделения из носа; давление/боль в области лица; снижение или потеря обоняния

Рассматривая патогенез заболевания, следует отметить, что вызванное вирусом воспаление вызывает отек слизистой оболочки, транссудацию плазмы и гиперсекрецию желез. Таким образом создается блок соустьев синусов. Бактериальный риносинусит всегда вызывается застоем секрета и нарушением воздухообмена в околоносовых пазухах, когда страдает механизм мукоцилиарного клиренса и продлевается время контакта патогенных бактерий с клетками слизистой оболочки [14]. Еще одним патогенетическим фактором острого риносинусита может быть привычка к частому высмаркиванию. Очищение полости носа посредством высмаркивания создает давление порядка 60–80 мм рт. ст., которого достаточно для проталкивания инфицированного секрета из среднего или верхнего носового хода в полость пазухи. Наиболее подвержена этому верхнечелюстная пазуха при наличии у нее дополнительного соустья в задней фонтанелле.

В случае острого воспаления слизистая оболочка пораженной пазухи, которая в норме имеет толщину папиросной бумаги, утолщается в 20–100 раз, формируя подушкообразные образования, иногда заполняющие практически весь просвет пазухи. В условиях выраженного отека, блокады естественного соустья, стагнации секрета и снижения парциального давления кислорода в пазухах создаются оптимальные условия для развития бактериальной инфекции. При вирусном и бактериальном воспалении обычно одновременно поражаются несколько пазух (полисинусит); изолированное поражение одной пазухи (моносинусит) характерно для специфических форм синусита, в частности грибкового и одонтогенного [18].

Диагностика острого риносинусита включает в себя анализ анамнестических данных, клинических проявлений, результатов лабораторных и инструментальных методов. К риноскопическим признакам синуситов относятся: отделяемое в носовых ходах, гиперемия, отечность и гиперплазия слизистой оболочки. При рутинном осмотре полости носа патологическое отделяемое в среднем носовом ходе, как правило, свидетельствует о возможном поражении лобной и верхнечелюстной пазух, а также передних и средних клеток решетчатого лабиринта, в верхнем носовом ходе при задней риноскопии или эндоскопическом исследовании полости носа – о возможном поражении задних клеток решетчатого лабиринта и клиновидной пазухи.

Однако отсутствие патологического отделяемого в полости носа не исключает заболевания пазух. В частности, отделяемого может и не быть при блокировке соустьев и высокой вязкости отделяемого секрета.

Рентгенологические методы исследования околоносовых пазух являются самыми распространенными в диагностике синуситов и позволяют судить о наличии или отсутствии пазух, их форме, размерах, а также локализации патологического процесса. Рентгенологическим признаком синуситов является снижение пневматизации околоносовых пазух от пристеночного отека слизистой оболочки до тотального понижения прозрачности.

В числе препаратов, используемых при лечении острых риносинуситов, выделяют топические деконгестанты, интраназальные глюкокортикостероидные препараты, муколитики, секретолитические, антигистаминные, противовирусные препараты, а также пункционное лечение и ирригационную терапию, местную и системную антибиотикотерапию

Для уточнения распространенности поражения околоносовых пазух целесообразно проводить исследование в нескольких проекциях. Наиболее распространены проекции: прямая (лобно-носовая, носо-подбородочная) и боковая. Однако согласно последним рекомендациям (EPOS-2012), при остром неосложненном риносинусите в условиях первичного звена медицинской помощи рентгенологическое исследование не показано.

Компьютерную томографию околоносовых пазух широко рекомендуют зарубежные стандарты диагностики синуситов, в частности EPOS. Следует отметить, что используется дифференцированный подход к назначению этого исследования с учетом тяжести заболевания и условий оказания врачебной помощи. Так, в редакции EPOS-2012 проведение компьютерной томографии в первичном звене не рекомендуется, а в условиях специализированной оториноларингологической помощи проводится при выраженной симптоматике и отсутствии улучшения через 48 ч. Однако чаще всего данные методы используются при затянувшихся или хронических синуситах.

Компьютерная томография околоносовых пазух обычно проводится в коронарной и аксиальной, а при необходимости сагитальной проекциях, что дает пространственное отображение внутриносовых структур и околоносовых пазух и позволяет судить о характере анатомических предпосылок заболевания.

Диагностическая ценность импульсивного ультразвука невелика, и он может быть использован лишь в ургентной практике при отсутствии других диагностических возможностей.

Пункция околоносовых пазух как с диагностической, так и с лечебной целью нашла широкое применение в практике российских оториноларингологов. Однако за рубежом в последнее время пункции применяются редко, в диагностике предпочтение отдается визуализационным методам. Согласно EPOS-2012, на сегодняшний день доказательная база лечебной и диагностической эффективности пункции околоносовых пазух отсутствует [14, 15, 18].

В числе препаратов, используемых при лечении острых риносинуситов, выделяют топические деконгестанты, интраназальные глюкокортикостероидные препараты, муколитики, секретолитические, антигистаминные, противовирусные препараты, а также пункционное лечение и ирригационную терапию, местную и системную антибиотикотерапию.

Элиминационно-ирригационная терапия – промывание полости носа изотоническими солевыми растворами для элиминации вирусов и бактерий. Включено в лечение острых риносинуситов как отечественными, так и зарубежными рекомендательными документами (уровень доказательности IV, шкала убедительности D). За счет явления осмоса при промывании полости носа гипертоническими растворами возможна частичная разблокировка соустьев. Для этих целей могут быть использованы слабые гипертонические растворы морской воды. Следует, однако, помнить, что эти препараты необходимо применять только в остром периоде, и максимальная продолжительность лечения составляет, согласно инструкциям по применению, 5–7 дней. Одним из основных направлений симптоматической, так называемой разгрузочной терапии острых риносинуситов, является обеспечение нормальной аэрации пазух путем снижения отечности слизистой оболочки в области соустьев.

Назначение топических деконгестантов абсолютно необходимо при острых синуситах, так как эти препараты в кратчайшие сроки устраняют отек слизистой оболочки

носа, некоторые из них могут применяться у новорожденных детей.

Деконгестанты могут назначаться как местно, в виде носовых капель, аэрозоля, геля или мази, так и перорально (уровень доказательности III (-), шкала убедительности C, EPOS 2012).

Высокий уровень системной безопасности мометазона фуруата (отсутствие влияния на рост детей, систему «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и пр.) обусловлен его минимальной биодоступностью при интраназальном введении (менее 1%) и является чрезвычайно важным свойством препарата, особенно при его назначении детям

К первой группе относятся эфедрина гидрохлорид, нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин, тетразолин, инданазолин и прочие препараты группы. Для перорального приема предназначены псевдоэфедрин, фенилпропаноламин и фенилэфрин, для лечения острых синуситов данная группа препаратов не рекомендована, так как является психостимуляторами. По механизму действия все деконгестанты являются α -адреномиметиками, причем они могут селективно действовать на α_1 - или α_2 -рецепторы либо стимулировать и те и другие.

Препараты на основе фенилэфрина следует использовать при лечении острых синуситов у детей дошкольного возраста, так как у них отсутствуют α_2 -адренорецепторы и применение других вазоконстрикторов нежелательно из-за возможного токсического действия α_2 -адреномиметиков.

В детском возрасте особый интерес представляет группа комбинированных препаратов деконгестантов с антигистаминными препаратами (диметинден малеат + фенилэфрин). Такое сочетание позволяет усилить противоотечный эффект, особенно для детей с проявлениями атопии. В группе детей младшего возраста, у которых ограничено применение топических кортикостероидов, использование данного комбинированного препарата является единственно возможным.

Все топические деконгестанты, равно как ирригационные и элиминационные препараты, необходимо применять в той форме, которая соответствует данной возрастной категории: капли – до 2 лет, спрей – с 2 лет, гель – для детей старшего возраста.

Использование деконгестантов должно быть ограничено 5–7 днями в связи с риском развития медикаментозного ринита и тахифилаксии. Препараты на основе фенилэфрина могут применяться более длительно, до 10–14 дней.

В России и во многих странах бывшего Советского Союза «золотым стандартом» в лечении острых гнойных синуситов до сих пор остается пункционное лечение (уровень доказательности и шкала убедительности отсутствуют).

В странах же Западной Европы и США в большей степени распространено назначение системных антибиоти-

ков. Главной причиной отсутствия пункционного лечения в стандартах EPOS, в т. ч. и в новой его редакции (EPOS-2012), является успешное использование эндоскопических методик для дренирования околоносовых пазух и применение современных лекарственных препаратов.

Преимуществом пункционного лечения является возможность быстрой и целенаправленной эвакуации гнойного отделяемого из полости околоносовой пазухи, что соответствует основополагающим принципам гнойной хирургии.

В настоящее время наиболее часто производится пункция верхнечелюстной пазухи через нижний носовой ход. В свете новых рекомендаций пазуху можно лишь промывать физиологическим или антисептическим раствором и ничего в нее не вводить, за исключением препаратов, предназначенных для местного применения. В случае катарального синусита пункции не производятся.

Трепанопункция лобной пазухи и пункция клиновидной пазухи проводятся редко, только по строгим показаниям.

Зондирование околоносовых пазух является малоэффективным и в настоящее время не применяется.

Однако следует отметить, что категорическое отрицание пункционного метода, приведенного в EPOS-2007, в настоящее время пересмотрено в EPOS-2012. Лечебно-диагностическая пункция околоносовых пазух рекомендована в некоторых клинических ситуациях. Пункционное лечение следует применять при наличии слизисто-гнойного отделяемого в пазухе, препятствующего комплексной патогенетической терапии.

Говоря об интраназальных глюкокортикостероидах, следует отметить, что данные препараты подавляют развитие отека слизистой оболочки, восстанавливают функциональную способность соустьев, подавляют выход жидкости из сосудистого русла, предупреждают эозинофильные воспаления и деградацию иммуноглобулинов, уменьшают нейрогенные факторы воспаления. Воздействуя на бактериальные факторы, провоцирующие риносинусит, опосредовано уменьшают бактериальную колонизацию. Таким образом, местную глюкокортикостероидную терапию можно считать важным многофакторным компонентом терапии острых синуситов (уровень Ib, шкала убедительности A на высоте оральных антибиотиков).

В настоящее время в России зарегистрированы пять видов кортикостероидных препаратов для местного применения: беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, мометазона фуруат и флутиказона фуруат. Из них только мометазон зарегистрирован в России как терапевтического средства в качестве монотерапии при острых неосложненных синуситах, без признаков бактериальной инфекции, а также для комбинированной терапии обострений хронических синуситов.

Высокий уровень системной безопасности мометазона фуруата (отсутствие влияния на рост детей, систему «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и пр.) обусловлен его минимальной биодоступностью при интраназальном введении (менее 1%) и является чрезвычайно важным свойством препарата, особенно при его назначении детям.

Среди упомянутых выше медиаторов воспаления одно из ведущих мест занимает гистамин. Поэтому нельзя обойти вопрос о роли антигистаминных препаратов в лечении острых синуситов.

Антигистаминные препараты широко применяют при лечении острых синуситов, хотя их назначение зачастую бывает необоснованным (уровень доказательности и шкала убедительности отсутствуют). В том случае, когда острый синусит развивается на фоне аллергического ринита, назначение антигистаминных средств вызывает блокаду H1-гистаминовых рецепторов и предупреждает действие гистамина, выделяющегося из тучных клеток в результате IgE-опосредованной реакции. При инфекционном синусите назначение этих препаратов также имеет определенный смысл, но только в ранней стадии вирусной инфекции, когда блокада H1-рецепторов предупреждает действие гистамина, выделяемого базофилами под воздействием различных вирусов.

При остром вирусном риносинусите рекомендовано применять противовирусные препараты в комплексном лечении. Возможно применение препаратов природного происхождения с противовирусной активностью.

Необходимо отметить, что применение гомеопатических препаратов несовместимо с использованием нестероидных противовоспалительных, антигистаминных препаратов, системных и топических кортикостероидов, а также системных и топических деконгестантов. Гомеопатическая терапия сочетается с иммуномодуляторами и антибактериальными препаратами [14, 15, 19].

Антимикробные препараты для местного воздействия на слизистые оболочки могут назначаться в комплексе с системным применением антибиотиков, а в некоторых случаях и как альтернативный метод лечения острых синуситов.

Категорически не рекомендуется введение в околоносовые пазухи растворов антибиотиков, предназначенных для внутримышечного или внутривенного введения. По своей фармакокинетике они не адаптированы для данных целей, что ведет к нарушению мукоцилиарного транспорта околоносовых пазух вследствие неблагоприятного действия больших доз антибиотика на мерцательный эпителий.

Для введения внутрь пазухи существует комбинированный препарат, содержащий в одной лекарственной форме два компонента: N-ацетилцистеин и тиамфеникол (тиамфеникол – полусинтетический левомицетин). Комбинацию тиамфеникола и ацетилцистеина с успехом применяют в ингаляционной терапии риносинусита (компрессорный ингалятор) в комплексе с системными антибиотиками или в качестве монотерапии [14, 18].

Назначение системных антибактериальных препаратов при остром синусите имеет следующие показания: симптомы не купируются или отсутствует положительная динамика в течение 10 дней, большинство симптомов, присутствовавших на момент начала заболевания (ринорея, назальная обструкция, ночной кашель, лихорадка), сохраняются более 10 дней, выраженные симптомы на момент начала заболевания – высокая лихорадка, нали-

чие гнойного отделяемого из носа, болезненность в области придаточных пазух носа, которые сохраняются в течение 3–4 дней, что повышает риск развития риногенных внутричерепных осложнений, симптомы вирусной инфекции верхних дыхательных путей, полностью или частично купировались в течение 3–4 дней, однако вновь отмечается рецидив с возобновлением всех симптомов.

Антибактериальная терапия показана при среднетяжелой, тяжелой форме острого синусита (уровень доказательности Ia, шкала убедительности A), исходя из предполагаемого ведущего бактериального возбудителя или их комбинации. При легкой форме антибиотики рекомендуются только в случаях рецидивирующей инфекции верхних дыхательных путей и клинической симптоматике $\geq 5-7$ дней. А также антибактериальная терапия проводится больным с тяжелой сопутствующей соматической патологией (сахарный диабет) и у иммунокомпрометированных пациентов.

Применение гомеопатических препаратов несовместимо с использованием нестероидных противовоспалительных, антигистаминных препаратов, системных и топических кортикостероидов, а также системных и топических деконгестантов. Гомеопатическая терапия сочетается с иммуномодуляторами и антибактериальными препаратами

Антибиотиками выбора являются препараты пенициллинового ряда, в качестве второй ступени терапии и при аллергии на пенициллины используются цефалоспорины, при неэффективности или их непереносимости целесообразно применение препаратов группы макролидов, а при гиперчувствительной реакции на последние – линкозамидов [13, 15]. Профилактическое назначение системных антибиотиков при вирусном риносинусите не предотвращает развития бактериальных осложнений и поэтому необоснованно [14, 18].

Физиологически важное мукоцилиарное очищение носа и околоносовых пазух обеспечивается функционированием ресничек мерцательного эпителия, а также их оптимальными качеством, количеством и транспортабельностью слизи. Следствием острого синусита является нарушение равновесия между продукцией секрета в бокаловидных клетках и серозно-слизистых железах и эвакуацией секрета клетками мерцательного эпителия, что приводит к нарушению мукоцилиарного очищения.

Применение медикаментов с дифференцированным действием на продукцию секрета, уменьшение вязкости слизи и улучшение функции ресничек позволяют восстановить нарушенную дренажную функцию. Лекарственные средства, оказывающие подобный терапевтический эффект, объединяют в группы муколитических, секретомоторных и секретолитических препаратов.

Классическим секретолитическим препаратом для лечения острых риносинуситов является препарат растительного происхождения, в состав которого входят пять

растительных компонентов: корень генцианы, цветы примулы, трава щавеля, цветы бузины, трава вербена. Препарат обладает противовоспалительным, противовирусным и иммуномодулирующим действием. С точки зрения доказательной медицины все это положительно сказывается на динамике лечения синусита, причем в любой его форме – от начальных катаральных проявлений до тяжелых гнойных синуситов [14, 15, 19].

Данная группа препаратов широко применяется в терапии бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся кашлем с трудно отделяемой мокротой. Существует две группы таких средств, отличающихся по механизму секретомоторного действия. Так, препараты термопсиса, истода, алтея и других лекарственных растений, терпингидрат, ликорин, эфирные масла оказывают слабое раздражающее влияние на рецепторы слизистой оболочки желудка с последующей (через рвотный центр продолговатого мозга) рефлекторной стимуляцией секреции бронхиальных и слюнных желез. В отличие от них натрия и калия йодид, аммония хлорид и некоторые другие после приема внутрь и абсорбции в системный кровоток выделяются слизистой оболочкой бронхов, стимулируя бронхиальную секрецию и частично разжижая мокроту. В целом представители обеих групп усиливают физиологическую активность мерцательного эпителия и перистальтику дыхательных бронхиол в сочетании с некоторым усилением секреции бронхиальных желез и незначительным уменьшением вязкости мокроты [21].

К числу лекарственных средств, влияющих на реологические свойства бронхиального секрета, относятся ферменты – трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза (применение ограничено из-за большого количества побочных реакций), носители сульфгидрильных групп (ацетилцистеин, месна), производные алкалоида визицина (бромгексин, амброксол) [21].

Свободные сульфгидрильные группы, окисляясь, восстанавливают (разрывают) дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты. При этом макромолекулы деполимеризуются и мокрота становится менее вязкой и адгезивной. Такие препараты также разжижают и гной. Ацетилцистеин и 2-меркаптоэтансульфонат (месна) оказывают, кроме того, стимулирующее действие на мукозные клетки, секрет которых способен лизировать фибрин и кровяные сгустки. Карбоцистеин, в структуре которого сульфгидрильная группа связана карбоксиметильной, обладает одновременно мукоурегирующим и муколитическим эффектами. Механизм его действия связан с активацией сиаловой трансферазы – фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов. Карбоцистеин нормализует количественное соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета (уменьшает количество нейтральных гликопептидов и увеличивает количество гидроксисиалогликопептидов), что восстанавливает вязкость и эластичность слизи. Под воздействием препарата происходит регенерация слизистой оболочки, восстановление ее структуры, уменьшение (нормализация) количества бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах, а значит и уменьшение количества выраба-

тываемой слизи. Помимо этого, восстанавливается секреция иммунологически активного IgA (специфическая защита) и число сульфгидридных групп (неспецифическая защита); улучшается мукоцилиарный клиренс (потенцируется деятельность реснитчатых клеток) [21, 22].

Вазицин, получаемый из растения *Adhatoda vasica*, издавна применялся на Востоке как отхаркивающее средство. Он уменьшает вязкость секрета, оказывает муколитическое (секретолитическое) и отхаркивающее действие. Это связано с деполимеризацией и разрушением кислых мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты. Помимо этого, стимулирует выработку нейтральных полисахаридов и освобождает лизосомальные ферменты. При воспалительных заболеваниях дыхательных путей часто применяют комбинированные препараты, в т. ч. в сочетании с антибиотиками. При одновременном назначении муколитиков и антибиотиков необходимо учитывать их совместимость: ацетилцистеин при ингаляциях или инстилляциях не следует смешивать с антибиотиками (взаимная инактивация); при пероральном приеме ацетилцистеина антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины) следует принимать не ранее чем через 2 ч; месна несовместима с аминогликозидами; карбоцистеин, бромгексин, амброксол, напротив, усиливают проникновение антимикробных средств в бронхиальный секрет и слизистую оболочку бронхов (в первую очередь это касается амоксициллина, цефуроксима, эритромицина, доксицилина, сульфаниламидов); карбоцистеин, кроме того, препятствует сгущению мокроты, провоцируемому приемом антибиотиков [20– 22].

Критериями эффективности лечения является в первую очередь динамика основных симптомов синусита (локальной боли или дискомфорта в проекции пораженного синуса, выделений из носа, температуры тела) и общего состояния больного [13, 14].

Синупрет является новым исключительно для России. В Германии синупрет используется с 1934 г. Такой длительный срок применения позволил накопить богатый опыт и детально изучить разнообразные аспекты его фармакологического действия

В последние годы в лечении острых синуситов, помимо традиционной антибактериальной, противовоспалительной и противоотечной терапии, большое внимание уделяется секретомоторной и секретолитической терапии. К сожалению, до недавнего времени арсенал лекарственных препаратов данной группы, зарегистрированных в России, был крайне ограничен. С 1994 г. зарегистрирован новый препарат растительного происхождения с рефлекторным секретолитическим действием синупрет [20, 22, 23].

Препарат оказывает рефлекторное секретолитическое действие, регулируя секрецию и, нормализуя вязкость слизи, устраняется мукостаз. Синупрет действует на слизистую оболочку дыхательных путей противоотечно и противовоспалительно. Сочетание эффектов препарата приво-

дит к восстановлению дренажа и вентиляции околоносовых синусов. Синупрет нормализует защитные свойства эпителия дыхательных путей за счет улучшения реологических свойств экссудата, а также обладает иммуностимулирующей активностью. Синупрет оказывает вирусоцистический эффект на вирусы гриппа, парагриппа и риносинициальный и потенцирует эффект антибиотиков [23, 24].

Следует заметить, что синупрет является новым исключительно для России. В Германии синупрет используется с 1934 г. Такой длительный срок применения позволил накопить богатый опыт и детально изучить разнообразные аспекты его фармакологического действия [25].

Синупрет является комбинированным препаратом растительного происхождения. Препарат, изготовленный из экологически чистого сырья, содержит широкий спектр биологически активных веществ: корень генцианы – горечи; цветы первоцвета – сапонины и флавоноиды; трава щавеля – эмодин, щавелевую кислоту, флавоноиды; цветы бузины – стеролы, тритерпены, флавоноиды; трава вербены – биофенолы, вербеналин. Эти растительные компоненты оказывают муколитическое, отхаркивающее и противовоспалительное действие, что способствует разжижению экссудата и уменьшению отека слизистой оболочки. Общими фармакологическими свойствами растений, входящих в состав синупрета, являются: способность блокировать фазу экссудации, уменьшать явления сенсibilизации и снижать проницаемость сосудистой стенки. Кроме того, цветы первоцвета повышают активность реснитчатого эпителия и ускоряют эвакуацию

секрета из дыхательных путей, обладая также и некоторым спазмолитическим действием [21, 26].

Синупрет регулирует секрецию и нормализует вязкость слизи – ликвидируется мукостаз в околоносовых пазухах. Кроме того, благодаря противовоспалительному действию синупрета, прекращается воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, что ведет к уменьшению отека; синупрет обладает и прямым противоотечным действием. Уменьшение воспаления и отека восстанавливает дренаж и вентиляцию параназальных синусов. Все это ведет к усиленной эвакуации секрета из околоносовых пазух, что является доминирующим фактором в лечении воспалительных синуситов. При катаральных синуситах возможна монотерапия синупретом. В случае гнойных синуситов необходима антибактериальная терапия. Синупрет потенцирует действие антибиотиков, что было подтверждено рядом исследований [20, 27]. Операционные вмешательства в полости носа и околоносовых пазух обычно приводят к послеоперационному отеку и воспалению слизистых, что затрудняет дренажную функцию и способствует скоплению густого секрета в пазухах [27].

Таким образом, препарат синупрет может быть рекомендован для лечения острых синуситов в широкой клинической практике. Результаты ряда клинических исследований показали высокую эффективность, безопасность и преимущество в удобстве применения препарата в лечении данной, чрезвычайно распространенной и социально значимой патологии.



ЛИТЕРАТУРА

1. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. *Clinical Microbiology and Infection*, 2012, 18(1): 1-28. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x
2. Mustafa A, Debry Ch, Wiorowski M, Martin E, Gentile A. Treatment of acute mastoiditis: report of 31 cases over a ten year period. *Revue de Laryngologie Otolologie – Rhinologie*, 2004, 125(3): 165-9.
3. Bisno L. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 2002, 35(2): 113-25. doi 10.1097/00019048-200205000-00013.
4. Fokkens W, Lund V, Mullol J et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 (EP3OS). *Rhinology*, 2012, 50(23): 1-299.
5. Рязанцев С.В., Гаращенко Т.А., Карнеева О.В., Поляков Д.П., Свистушкин В.М., Кириченко И.М. Клинические рекомендации. Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. Москва, 2014. 22 с.
6. Otitis media: acute otitis media (AOM) and otitis media with effusion (OME). Victoria (BC): British Columbia Medical Services Commission, 2010: 7.
7. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM, Nelson CE, Rosenfeld RM, Shaikh N, Smith MJ, Williams PV, Weinberg ST. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*, 2013, 132(1): 262-80. doi 10.1542/peds.2013-1071.
8. University of Michigan Health System. Otitis media. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System, 2013: 12.
9. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2004, 193(Suppl.): S3-S5.
10. Лечебно-диагностическая тактика при остром бактериальном синусите. Методические рекомендации Департамента здравоохранения Москвы. Сост. А.И. Крюков и др. М., 2002. 15 с.
11. Revai K, Dobbs LA, Nair S et al. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics*, 2007, 119(6): e1408-e1412.
12. Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. Summary health statistics for US adults: National Health Interview Survey, 2008. *Vital Health Stat*, 2009, 10: 1-157.
13. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. М., 2014. 119 с.
14. Fokkens W, Lund V, Mullol J et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 (EP3OS). *Rhinology*, 2012, 50(23): 1-299.
15. Рязанцев С.В., Гаращенко Т.А., Гуров А. В. и др. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Клинические рекомендации. Москва – Санкт-Петербург, 2014. 27 с.
16. Лечебно-диагностическая тактика при остром бактериальном синусите. Крюков А.И., Сединкин А.А. *Рос. оторинолар.*, 2005, 4: 15-17.
17. Gill JM, Fleischut P, Haas S, Pellini B, Crawford A, Nash DB. Use of antibiotics for adult upper respiratory infections in outpatient settings: a national ambulatory network study. *Fam Med*, 2006, 38: 349-54.
18. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics*, 2001, 108: 798-808.
19. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1410.htm.
20. http://www.rlsnet.ru/fg_index_id_38.htm.
21. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2923.htm.
22. Berghom K, Langer W, Marz R. Doppelblindstudie Sinupret Tropfen Tvs. Placebo auf Basis einer Therapie mit Antibiotikum und abschwellenden Nasentropfen bei akuter Sinusitis (N = 128) [unveröffentlichter Bericht]. Neumarkt: Bionorica GmbH, 1991.
23. Khan NA. Sinupret im HNO-Bereich. *Therapiewoche*, 1982, 32(13): 1811-1814.
24. Wahls M, Marz R. Randomisierte, Kontrollierte Doppelblindstudie Sinupret Tropfen vs. Mucosolvan Tropfen bei akuter und chronischer Sinusitis (N = 160) [unveröffentlichter Bericht]. Naumburg: Bionorica GmbH, 1990.
25. Richstein A, Mann W. Zur Behandlung der chronischen Sinusitis mit Sinupret. *Ther d Gegenw*, 1980, 119: 1055-1060.
26. Рязанцев С.В. Секретолитическая и секретомоторная терапия острых и хронических синуситов. *Новости оторинолар. и логопед.*, 1998, 4(16): 90-93.
27. Pape H-G, Simm K-J, Marz R. Doppelblindstudie Sinupret vs. Mucosolvan mit / ohne Nasentropfen bei akuter Sinusitis (N = 160) [unveröffentlichter Bericht]. Naumburg: Bionorica GmbH, 1991.