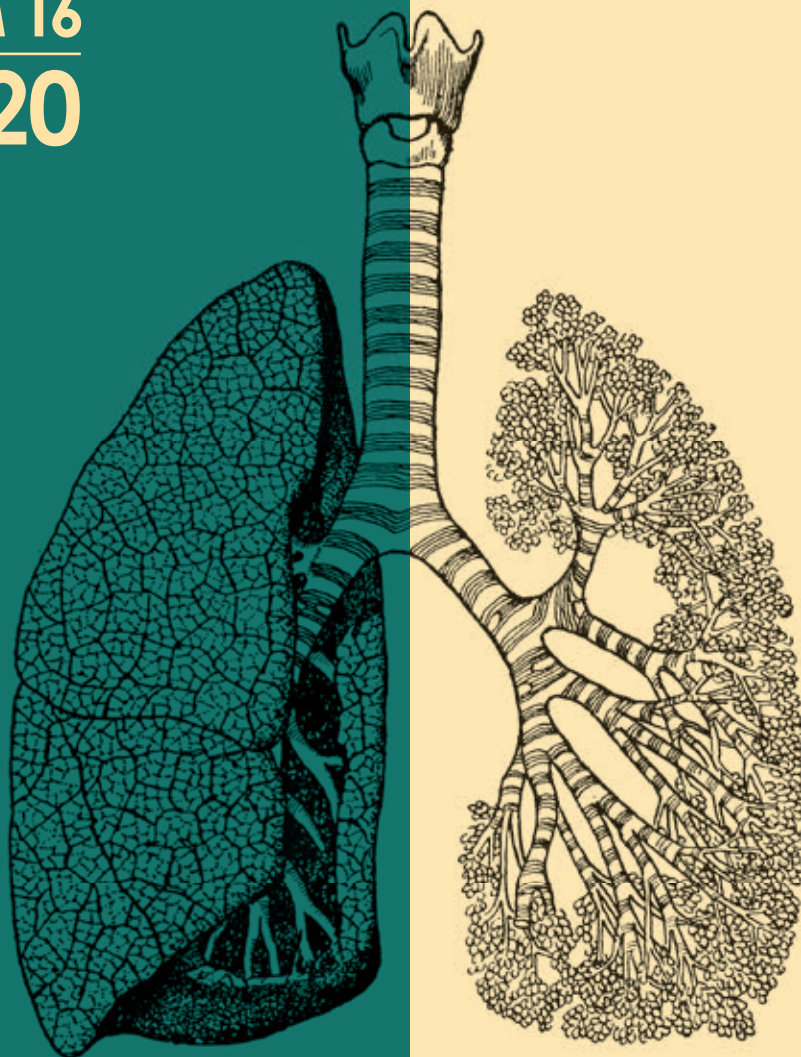


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **37** ТОМ 16
2020



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ №1

Как повысить
качество жизни
часто болеющих детей

22

Потенциал
биологической
терапии
при полипозном
риносинусите

28

Клинические
рекомендации
EPOS-2020:
на все ли вопросы
есть ответы?

36



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ОТКРОЙТЕ ДЛЯ СЕБЯ НОВЫЙ ПУТЬ К КОНТРОЛЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНОСИТОМ

В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом¹

СИСТЕМНЫЕ СТЕРОИДЫ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

РЕЦИДИВ

Дупиксент®
(дупилумаб)

Дупиксент® – таргетная биологическая терапия тяжелого хронического полипозного риносинусита, воздействующая непосредственно на механизм заболевания – T2-воспаление^{1,2}

↑ 54%

Улучшение оценки заложенности носа^{1,3}

↑ 71%

Улучшение обоняния по оценке UPSIT¹⁻³

↓ 76%

Уменьшение потребности в системных кортикостероидах или хирургическом вмешательстве^{1,3}

Реклама

UPSIT – тест на идентификацию запахов / оценку обоняния, разработанный Университетом Пенсильвании, оценивает обонятельную функцию с помощью определения пациентом 40 запахов

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® от 12.08.2020, РУ № ЛП -005440.

2. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet, 2019; 394(10209): 1638-1650

3. Canonica G.W., Peters A.T., Desrosiers M. et al. Dupilumab treatment effects are observed after the first dose across atopic dermatitis, asthma, and chronic rhinosinusitis with nasal polyps: data from phase 3 SOLO 1&2, Liberty Asthma QUEST, and SINUS-52 studies. Presented at: 2020 Annual Congress of the Western Society of Allergy, Asthma & Immunology (WSAAI); February 2–6, 2020; Kauai, HI. Poster 30.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакологические свойства:** дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субъединице рецептора интерлейкина-4. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибиторы интерлейкина. **Код АТХ:** D11AH05. **Показания к применению:** атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 6 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами и/или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормональнозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 6 лет и пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, детский возраст до 12 лет для пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. **С осторожностью:** при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). **Способ применения и дозы:** Препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые две недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с атопическим дерматитом в возрасте 6-17 лет: для пациентов с массой тела от 15 до 30 кг начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели, для пациентов с массой тела от 30 до 60 кг начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более – начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели, в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели или начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг каждые 2 недели для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент®. Хронический полипозный риносинусит: начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов – 300 мг, далее 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. **Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции. Профиль нежелательных реакций у пациентов в возрасте 6 лет и старше со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом и у пациентов 12 лет и старше с бронхиальной астмой были сопоставимы с таковыми у взрослых. Частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, были конъюнктивит, реакции в месте инъекции и отек в месте инъекции.

SANOFI GENZYME

Для специалистов здравоохранения.
Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская,
д. 22.Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru

MAT-RU-2001041-1.0-09/2020

Дупиксент®
(дупилумаб)

Эффективная фармакотерапия. 2020.

Том 16. № 37.

Пульмонология и оториноларингология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru

Научные редакторы выпуска

Н.А. ДАЙХЕС, д.м.н., проф., член-корр. РАН,

О.В. КАРНЕЕВА, д.м.н., проф.

Руководитель проекта

«Пульмонология и оториноларингология»

И. БАРАШКОВА

(i.barashkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)

Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)

Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)

О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)

М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)

В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)

А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)

А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)

И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)

Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)

О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)

В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)

В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)

И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)

Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)

И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)

О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)

Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)

Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)

А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)

С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)

О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)

А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)

Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)

Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)

А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)

О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)

Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2020.

Volume 16. Issue 37.

Pulmonology & Otorhinolaryngology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

Scientific Editors of the Issue

N.A. DAYKHES, PhD, Prof., RASci Corr. Mem.,

O.V. KARNEYEVA, PhD, Prof.

Advertising Manager

«Pulmonology & Otorhinolaryngology»

I.BARASHKOVA

(i.barashkova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)

Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)

Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)

Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)

Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)

Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)

Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)

Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)

Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)

Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)

Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)

Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)

Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)

Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)

David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)

Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editor N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 25 000 экз. Выходит 5 раз в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 25 000 copies. Published 5 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

М.В. БЫЧКОВА, Д.В. ТРУСОВ, Е.Р. КУЛЮЦИНА,
Н.К. ПОЧИНИНА
Информативность лейкоцитарных индексов и скорости оседания эритроцитов как показателей хронической эндогенной интоксикации в динамике стационарного лечения пациентов с хроническим риносинуситом и хроническим тонзиллитом 6

Д.В. ТРУСОВ, М.В. БЫЧКОВА, Е.Р. КУЛЮЦИНА,
Н.К. ПОЧИНИНА
Гомоцистеин и цистатин С как высокочувствительные биомаркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническим риносинуситом и хроническим тонзиллитом 14

Медицинский форум

Вопросы лечения заболеваний верхних дыхательных путей: актуальные подходы 22

Новые возможности контроля воспаления при аллергическом рините и полипозном риносинусите 28

Хронический полипозный риносинусит: революция в подходах к терапии 36

Эффективные решения нестандартных задач при респираторных инфекциях 44

Междисциплинарный подход к нерешенным вопросам патологии респираторного тракта 54

Contents

Clinical Studies

M.V. BYCHKOVA, D.V. TRUSOV, Ye.R. KULYUTSINA,
N.K. POCHININA
Informativity of Leukocyte Parameters and Erythrocyte Sedimentation Rate as Indicators of Chronic Endogenous Intoxication in the Dynamics of Hospital Treatment of Patients with Chronic Rhinosinusitis and Chronic Tonsillitis

D.V. TRUSOV, M.V. BYCHKOVA, Ye.R. KULYUTSINA,
N.K. POCHININA
Homocysteine and Cystatin C as Highly Sensitive Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Rhinosinusitis and Chronic Tonsillitis

Medical Forum

Problems of the Upper Respiratory Tract Diseases Treatment: Current Approaches

New Possibilities to Control Inflammation in Allergic Rhinitis and Polypous Rhinosinusitis

Chronic Polypous Rhinosinusitis: the Revolution in Therapy Approaches

Effective Solutions to Non-Standard Problems in Respiratory Infections

Interdisciplinary Approach to Unresolved Issues of Respiratory Tract Pathology

28 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2021 / 05.04 - 08.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



¹ Городская
клиническая
больница № 3
г. Тамбова

² Пензенский
институт
усовершенствования
врачей – филиал
ФГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования»
Минздрава России

Информативность лейкоцитарных индексов и скорости оседания эритроцитов как показателей хронической эндогенной интоксикации в динамике стационарного лечения пациентов с хроническим риносинуситом и хроническим тонзиллитом

М.В. Бычкова¹, Д.В. Трусов¹, Е.Р. Кулюцина, к.м.н.², Н.К. Починина, к.м.н.²

Адрес для переписки: Марина Владимировна Бычкова, bichcova_lor@mail.ru

Для цитирования: Бычкова М.В., Трусов Д.В., Кулюцина Е.Р., Починина Н.К. Информативность лейкоцитарных индексов и скорости оседания эритроцитов как показателей хронической эндогенной интоксикации в динамике стационарного лечения пациентов с хроническим риносинуситом и хроническим тонзиллитом // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 37. С. 6–13.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-37-6-13

В исследовании, проведенном на базе оториноларингологического отделения Городской клинической больницы № 3 г. Тамбова, с целью диагностики синдрома эндогенной интоксикации сравнивали показатели общеклинического анализа крови – количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, лейкоцитарные индексы интоксикации (лейкоцитарный индекс интоксикации по формуле Я.Я. Кальф-Калифа, индекс сдвига, индекс инфицированности) и оценивали их информативность у пациентов с хроническими заболеваниями ЛОР-органов – хроническим риносинуситом (n = 149) и хроническим тонзиллитом (n = 56) и пациентов контрольной группы (n = 120). На основании результатов исследования были выявлены невысокая специфичность и низкая информативность методов оценки показателей общего анализа крови в диагностике хронической эндогенной интоксикации, что затрудняет интерпретацию результатов при анализе степени ее выраженности.

Ключевые слова: хронический риносинусит, хронический тонзиллит, эндогенная интоксикация, лейкоцитарные индексы интоксикации

Эндогенная интоксикация (ЭИ) – полиэтиологичный и полипатогенетичный синдром, характеризующийся накоплением в тканях и биологических жидкостях эндогенных токсических субстанций – избытка продуктов нормального или извращенного обмена веществ или клеточного реагирования [1]. В литературе интоксикационный синдром интерпретируется как головная боль, слабость, гипертер-

мия [2]. При острых заболеваниях ЛОР-органов клиническая картина интоксикации проявляется достаточно ярко и подтверждается изменениями в общеклиническом анализе крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), острофазовых белков крови) [1, 2]. В основном в специальной литературе по оториноларингологии рассма-

триваются вопросы лабораторной диагностики при острых заболеваниях небных миндалин (ангины) и остром риносинусите [3, 4]. Но интоксикационному синдрому, а именно ЭИ, при хронических заболеваниях ЛОР-органов и лабораторным методам исследования не уделяется должного внимания. Общеклинические анализы крови при хронических заболеваниях зачастую неинформативны, хотя ЭИ при длительном и вялотекущем хроническом воспалении ЛОР-органов присутствует [2, 5]. Подтверждение тому – название классификации хронического тонзиллита (токсико-аллергическая форма) [2]. При установлении клинического диагноза врач-клиницист основывается на жалобах пациента, анамнезе, клинических симптомах заболевания и результатах объективных методов исследования, в том числе лабораторной диагностики. Изучению ЭИ посвящен ряд работ, в частности, по гнойной хирургии, инфекционным заболеваниям, терапии (при недостаточности функции внутренних органов), разработаны лабораторные методы диагностики (лейкоцитарные индексы интоксикации, ана-



лиз молекул средней массы в крови, альбуминовые тесты, оценка состояния эритронов, оценка острофазовых белков крови) [6–12].

Цель настоящей работы – изучить динамику лейкоцитарных индексов и СОЭ, проанализировать их информативность как показателей хронической ЭИ при стационарном лечении пациентов с хроническим риносинуситом и хроническим тонзиллитом.

Материал и методы

Проведено клиничко-лабораторное обследование и лечение пациентов, находившихся на стационарном лечении в оториноларингологическом отделении Городской клинической больницы № 3 г. Тамбова. Всем пациентам выполнено хирургическое и медикаментозное лечение. Группы исследования представляли 56 пациентов с хроническим тонзиллитом (ХТ) декомпенсированной формы, 67 больных хроническим полипозным риносинуситом (ХПР), 82 пациента с хроническим риносинуситом, сопровождавшимся гнойным процессом в околоносовых пазухах (ХГР). В контрольную группу вошли 120 практически здоровых лиц без существенных отклонений показателей лабораторных исследований. Возраст пациентов составил от 18 до 60 лет. В каждой группе пациенты были разделены на подгруппы по гендерному признаку, в каждой из которых были выделены три возрастные подгруппы: 18–31, 32–45 и 46–60 лет. Исключение составила группа ХТ (пациенты 46–60 лет не принимали участие в исследовании).

Критериями исключения из исследования были бронхиальная астма, сахарный диабет, установленные заболевания крови, вирусные гепатиты (В, С) и ВИЧ-инфекция, системные заболевания соединительной ткани, указанные в анамнезе почечная и печеночная недостаточность, беременность.

В исследовании оценивали количество лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Я.Я. Кальф-Калифа (1941 г.) (ЛИИ = (4Ми + 3ЮН + 2П + С) × (Пл + 1) / (Л + Мо) × (Э + 1),

где Ми – миелоциты, ЮН – юные нейтрофилы, П – палочкоядерные нейтрофилы, С – сегментоядерные нейтрофилы, Пл – плазматические клетки, Л – лимфоциты, Мо – моноциты, Э – эозинофилы), а также индекс сдвига (ИС) (соотношение показателей: (миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофилы)/сегментоядерные нейтрофилы); индекс инфицированности (ИИ) (соотношение показателей: лимфоциты / (миелоциты + юные нейтрофилы + палочкоядерные нейтрофилы + сегментоядерные нейтрофилы) по данным общеклинического анализа крови. В группах с патологией забор анализов крови проводили дважды: до операции (д/о) и на седьмые сутки после операции (п/о).

Нормальные значения ЛИИ варьируются в пределах 0,3–1,5, ИС – в пределах 0,05–0,08, ИИ у взрослых составляет 0,3.

Статистическую обработку данных при оценке результатов лабораторного обследования выполняли с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Уровни всех показателей описывались с помощью медианы и интерквартильного размаха (Ме [25%; 75%]). Достоверность различий показателей между группами оценивали непараметрическими методами статистического анализа в зависимости от вида распределения исследуемого признака. За норму принимали предлагаемые нормативы для соответствующих наборов, методов и используемых анализаторов. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При выявлении связей между исследуемыми тестами применяли корреляционный анализ по методу Спирмена. Оценка чувствительности и специфичности изменений уровней тестов проведена с помощью многофакторного и ROC-анализа.

Таблица 1. Уровень лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$

Возраст, лет	Контрольная группа (n = 120)		ХГР (n = 82)		ХПР (n = 67)		ХТ (n = 56)			
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен		
18–31	6,2 [5,1; 6,9]	6,9 [5,7; 8,2]	До операции							
			6,6 [5,1; 8,5]	6,2 [4,6; 8,4]	6,3 [4,8; 7,4] ¹	6,6 [4,7; 7,4]	6,1 [5,0; 6,7] ¹	5,2 [4,6; 5,8] ^{1,2}		
			После операции							
			7,8 [6,0; 8,6]	7,7 [5,8; 8,9]	6,9 [5,6; 8,6]	7,5 [6,8; 8,8]	7,3 [6,1; 8,4]	6,7 [5,7; 8,0]		
32–45	6,8 [6,3; 7,5]	6,6 [5,3; 7,1]	До операции							
			6,0 [5,0; 8,0]	6,7 [4,8; 7,7]	6,4 [5,6; 7,5]	7,2 [5,7; 8,5] ¹	7,3 [4,5; 7,4] ¹	6,6 [6,1; 8,4]		
			После операции							
			7,2 [5,5; 7,8]	6,7 [5,3; 8,1]	7,1 [6,7; 8,4]	6,6 [5,2; 7,4]	8,0 [5,7; 8,5]	6,2 [5,8; 7,2]		
46–60	6,2 [5,0; 6,6]	5,8 [4,7; 6,8]	До операции							
			7,0 [5,4; 10,2]	5,9 [4,8; 8,0]	6,6 [5,9; 7,2]	5,3 [4,2; 7,2] ¹				
			После операции							
			6,8 [6,0; 7,8]	6,2 [5,2; 8,2]	6,9 [6,4; 8,0]	6,0 [4,8; 7,9]				
Все	6,3 [5,3; 7,2]	6,5 [5,2; 7,4]	До операции							
			6,7 [5,4; 8,1]	6,7 [4,8; 8,0]	6,4 [5,1; 7,5]	6,6 [5,6; 7,5]	6,4 [5,0; 7,4]	5,5 [4,7; 6,4]		
			После операции							
			7,0 [6,0; 8,0]	6,4 [5,4; 8,2]	7,0 [6,5; 8,1]	7,2 [5,8; 8,0]	7,9 [6,1; 8,4]	6,7 [5,7; 7,9]		

¹ Достоверность различий между показателями одной возрастной и гендерной подгруппы до и после операции.

² Достоверность различий по сравнению с другой возрастной подгруппой, сопоставимой по полу.



Результаты

Лейкоциты

При сравнении количества лейкоцитов в общем анализе крови ни в одной из групп с патологией и контрольной группе, различных по половозрастным характеристикам, достоверной разницы показателей не обнаружено (табл. 1).

В группе ХГР до и после лечения ни в одной возрастной подгруппе (мужчины и женщины) не зафиксировано разницы в количестве лейкоцитов. В некоторых возрастных подгруппах пациентов с ХПР и ХТ отмечалась достоверная разница между показателями до и после лечения. Но показатели оставались в пределах референсных значений (независимо от пола ХПР $p_{18-31} = 0,002$ (до лечения – $6,6 [4,8; 7,4] \times 10^9/л$, после лечения – $7,4 [6,2; 8,4] \times 10^9/л$; независимо от пола ХТ $p_{18-31} = 0,000$

(до операции – $5,4 [4,7; 6,1] \times 10^9/л$; после операции – $6,8 [5,7; 8,1] \times 10^9/л$; ХТ p_{32-45} (мужчины) = $0,005$ (до операции – $7,3 [4,5; 7,4] \times 10^9/л$; после операции – $8,0 [5,7; 8,5] \times 10^9/л$).

При сравнении количества лейкоцитов в группах с патологией и контрольной группе выявлена достоверная разница в младшей возрастной подгруппе независимо от пола у больных ХПР, ХГР и ХТ. Но показатели оставались в пределах референсных значений (ХГР $p_{18-31} = 0,02$ (контроль $p_{18-31} = 6,3 [5,6; 7,6] \times 10^9/л$; ХГР $p_{18-31} = 7,8 [6,0; 8,6] \times 10^9/л$); ХПР $p = 0,002$ (контроль – $6,3 [5,3; 7,3] \times 10^9/л$; ХПР $p_{18-31} = 7,0 [6,0; 8,0] \times 10^9/л$); ХТ $p_{18-31} = 0,007$ (контроль $p_{18-31} = 6,3 [5,6; 7,6] \times 10^9/л$; ХТ $p_{18-31} = 5,4 [4,7; 6,1] \times 10^9/л$). В других возрастных группах достоверной разницы показателей не выявлено.

Скорость оседания эритроцитов

В группе ХГР при сравнении СОЭ внутри гендерных подгрупп выявлена достоверная разница у пациентов всех возрастов до и после лечения (до лечения $p = 0,000$ (мужчины – $7,0 [5,0; 12,0]$ мм/ч; женщины – $15,5 [10,0; 29,50]$ мм/ч); после лечения $p = 0,002$ (мужчины – $12,0 [10,0; 15,0]$ мм/ч; женщины – $20,0 [13,5; 24,0]$ мм/ч) (табл. 2).

При сравнении в возрастных подгруппах обнаружена достоверная разница у мужчин до лечения между группами 32–45 и 46–60 лет ($p = 0,02$ (мужчины $p_{32-45} = 6,0 [5,5; 7,0]$ мм/ч; мужчины $p_{46-60} = 11,0 [7,0; 25,0]$ мм/ч), у женщин после лечения между группами 18–31 и 46–60 лет ($p = 0,01$ (женщины $p_{32-45} = 17,5 [12,0; 20,0]$ мм/ч; женщины $p_{46-60} = 22,0 [18,0; 28,0]$ мм/ч). При анализе уровней показателей до и после лечения установлена разница у мужчин ($p_{32-45} = 0,002$ (мужчины $p_{32-45} = 6,0 [5,5; 7,0]$ мм/ч; мужчины $p_{32-45} = 12,0 [10,0; 13,5]$ мм/ч). При сравнении с контрольной группой ($6,0 [5,0; 10,0]$ мм/ч) зафиксирована достоверная разница во всех возрастных группах независимо от пола ($p = 0,000$ (до операции – $12,0 [7,0; 22,0]$ мм/ч; после операции – $14,0 [10,0; 23,0]$ мм/ч). Группа ХПР: зарегистрирована достоверная разница при сравнении всех возрастных групп по полу до операции ($p = 0,003$ (мужчины $p_{18-31} = 6,35 [5,7; 7,35]$ мм/ч; женщины $p_{18-31} = 6,6 [5,1; 7,5]$ мм/ч). При этом показатели были в пределах референсных значений. При анализе по возрасту выявлена достоверная разница у женщин после операции при сравнении попарно всех возрастных групп ($p_{18-31} \text{ и } p_{32-45} = 0,03$, $p_{32-45} \text{ и } p_{46-60} = 0,003$, $p_{18-31} \text{ и } p_{46-60} = 0,003$ (женщины $p_{18-31} = 14,5 [12,0; 18,0]$ мм/ч; женщины $p_{32-45} = 8,5 [6,0; 11,0]$ мм/ч; женщины $p_{46-60} = 17,0 [12,0; 30,0]$ мм/ч). При анализе до и после лечения независимо от пола в младшей и старшей возрастных подгруппах установлена достоверная разница значений ($p_{18-31} = 0,000$ (до операции – $6,0 [5,0; 10,0]$ мм/ч; после операции – $12,0 [9,0; 18,0]$ мм/ч) и $p_{46-60} = 0,000$ (до операции – $8,0 [5,0; 12,0]$ мм/ч; после

Таблица 2. Показатели СОЭ, мм/ч

Возраст, лет	Контрольная группа (n = 120)		ХГР (n = 82)		ХПР (n = 67)		ХТ (n = 56)	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
18–31	5,0 [4,0; 6,0]	6,5 [5,0; 10,5]	До операции					
			7,0 [4,0; 12,0]	12,0 [7,0; 22,0]	5,0 [3,0; 7,0] ^{1,2}	7,5 [6,0; 10,0] ²	5,5 [4,0; 6,0] ^{1,2}	8,0 [6,0; 11,0] ²
			После операции					
32–45	6,5 [4,5; 8,0]	7,0 [5,0; 10,0]	До операции					
			6,0 [5,5; 7,0] ^{1,3}	15,0 [8,0; 30,0]	8,0 [6,0; 13,0] ²	10,0 [7,0; 14,0]	8,0 [5,0; 10,0] ³	8,0 [7,0; 12,0] ²
			После операции					
46–60	5,5 [3,0; 10,0]	10,5 [8,0; 14,0]	До операции					
			11,0 [7,0; 25,0]	19,0 [12,0; 29,0]	5,5 [4,0; 9,0] ^{1,2}	11,0 [8,0; 15,0] ²		
			После операции					
Все	5,5 [4,0; 8,0] ¹	8,0 [5,0; 11,0]	До операции					
			7,0 [5,0; 12,0] ¹	15,5 [10,0; 29,5]	6,0 [4,0; 9,5] ¹	10,0 [7,0; 14,0]	6,0 [5,0; 8,0] ¹	8,0 [6,0; 12,0]
			После операции					
			12,0 [10,0; 15,0] ¹	20,0 [13,5; 24,0]	11,5 [8,5; 18,0]	12,0 [9,0; 20,0]	12,0 [10,0; 16,0] ¹	18,0 [12,0; 25,0]

¹ Различия достоверны по сравнению с другой гендерной подгруппой, сопоставимой по возрасту.

² Достоверность различий между показателями одной возрастной и гендерной подгруппы до и после операции.

³ Достоверность различий по сравнению с другой возрастной подгруппой, сопоставимой по полу.



операции – 14,0 [10,0; 20,0] мм/ч). При сравнении с показателями контрольной группы до операции отмечалась достоверная разница в возрастной подгруппе 32–45 лет ($p = 0,04$ (контроль_{32–45} – 7,0 [5,0; 8,5] мм/ч; ХПР_{д/о 32–45} – 8,0 [7,0; 13,0] мм/ч), а после операции – во всех возрастных подгруппах ($p = 0,000$ (контроль – 6,0 [5,0; 10,0] мм/ч; ХПР_{п/о} – 12,0 [9,0; 18,0] мм/ч).

При анализе групп ХГР и ХПР наблюдалась достоверная разница данного показателя во всех возрастных подгруппах до операции ($p = 0,000$ (ХГР_{д/о} – 12,0 [7,0; 22,0] мм/ч; ХПР_{д/о} – 8,0 [5,0; 11,0] мм/ч) и после операции ($p = 0,01$ (ХГР_{п/о} – 14,0 [10,0; 23,0] мм/ч; ХПР_{п/о} – 12,0 [9,0; 18,0] мм/ч).

Группа ХТ: при сравнении по полу достоверная разница выявлена до операции ($p = 0,01$ (мужчины_{д/о} – 6,0 [5,0; 8,0] мм/ч; женщины_{д/о} – 8,0 [6,0; 12,0] мм/ч) и после операции ($p = 0,0148$ (мужчины_{п/о} – 12,0 [10,0; 16,0] мм/ч; женщины_{п/о} – 18,0 [12,0; 25,0] мм/ч) во всех возрастных подгруппах. При анализе по возрасту достоверной разницы не зафиксировано.

При сравнении групп до и после лечения достоверная разница имела место во всех возрастных подгруппах (независимо от пола $p_{18–31} = 0,000$ (до операции – 7,0 [5,0; 10,0] мм/ч; после операции – 17,0 [10,0; 24,0] мм/ч);

$p_{32–45} = 0,000$ (до операции – 8,0 [6,0; 10,0] мм/ч; после операции – 15,0 [10,0; 18,0] мм/ч). При сравнении с контрольной группой выявлена достоверная разница до операции независимо от пола в младшей возрастной подгруппе ($p_{18–31} = 0,04$ (контрольная_{18–31} – 5,5 [4,0; 9,0] мм/ч; ХТ_{18–31/д/о} – 7,0 [5,0; 10,0] мм/ч), а после операции во всех возрастных группах (независимо от пола $p = 0,000$ (контроль – 6,0 [5,0; 10,0] мм/ч; ХТ_{п/о} – 15,5 [10,0; 22,0] мм/ч).

Лейкоцитарный индекс

При сравнении групп по полу достоверной разницы значений ЛИИ не выявлено в контрольной группе, группах ХПР и ХТ (табл. 3).

В группе с ХГР прослеживалась достоверная разница при сравне-

нии показателей внутри группы по полу и возрасту, но все показатели оставались в пределах нормы. При анализе группы ХГР по полу установлена достоверная разница только после операции в подгруппе 32–45 лет ($p = 0,008$ (мужчины_{32–45} – 0,25 [0,2; 0,35]; женщины_{32–45} 0,5 [0,23; 0,61]). При сравнении по возрасту достоверная разница отмечалась лишь у мужчин после операции между подгруппами 18–31 и 32–45 лет ($p = 0,02$ (мужчины_{18–31} – 0,4 [0,21; 0,6]; мужчины_{32–45} – 0,25 [0,2; 0,35]). При анализе в этой группе до и после лечения зафиксирована достоверная разница во всех возрастных подгруппах независимо от пола ($p_{18–31} = 0,001$ (до операции – 1,18 [0,82; 1,6]; после операции – 0,5 [0,30; 0,6]), $p_{32–45} = 0,000$ (до операции – 1,0 [0,4; 2,05]; после операции – 0,4 [0,21; 0,6]),

$p_{46–60} = 0,000$ (до операции – 0,84 [0,40; 1,8]; после операции – 0,38 [0,2; 0,6]), медианы уменьшились почти в два раза. При сравнении группы ХГР и контрольной группы зарегистрирована разница до лечения ($p = 0,000$) и после лечения ($p = 0,001$) во всех возрастных подгруппах мужчин и женщин (контроль – 0,6 [0,34; 0,74]; ХГР_{д/о} – 1,0 [0,5; 1,8]; ХГР_{п/о} – 0,4 [0,2; 0,6]). Анализ значений ЛИИ в группе ХПР показал, что при сравнении до и после лечения выявлена достоверная разница у мужчин 46–60 лет – $p = 0,028$ (до операции – 0,65 [0,2; 1,2]; после операции – 0,21 [0,2; 0,4]) и женщин 18–31 года – $p = 0,04$ (до операции – 0,5 [0,3; 0,7]; после операции – 0,35 [0,2; 0,6]), у мужчин медиана уменьшилась почти в три раза. При сравнении с контрольной группой выявлена достовер-

Таблица 3. Показатели лейкоцитарного индекса интоксикации

Возраст, лет	Контрольная группа (n = 120)		ХГР (n = 82)		ХПР (n = 67)		ХТ (n = 56)	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
18–31	0,6 [0,4; 0,7]	0,5 [0,2; 0,9]	До операции					
			1,2 [0,5; 1,4]	1,3 [1,0; 2,1] ¹	0,4 [0,2; 0,6]	0,5 [0,3; 0,7] ¹	0,8 [0,2; 1,2]	0,5 [0,3; 1,0]
			После операции					
			0,4 [0,2; 0,6] ²	0,5 [0,3; 0,7]	0,2 [0,1; 0,5]	0,4 [0,2; 0,6]	0,4 [0,2; 0,7]	0,4 [0,3; 0,6]
32–45	0,6 [0,3; 0,7]	0,6 [0,3; 0,9]	До операции					
			1,6 [0,3; 2,7] ¹	1,0 [0,5; 1,4] ¹	0,4 [0,3; 0,9]	0,3 [0,3; 0,5]	0,9 [0,3; 1,5] ¹	0,8 [0,6; 2,2] ¹
			После операции					
			0,3 [0,2; 0,4] ³	0,5 [0,2; 0,6]	0,3 [0,2; 0,5]	0,2 [0,2; 0,3]	0,4 [0,2; 0,7]	0,3 [0,2; 0,5]
46–60	0,5 [0,4; 0,7]	0,7 [0,3; 0,9]	До операции					
			0,8 [0,4; 2,3] ¹	0,9 [0,3; 1,7] ¹	0,7 [0,2; 1,2] ¹	0,8 [0,4; 1,1]		
			После операции					
			0,4 [0,2; 0,6]	0,3 [0,2; 0,6]	0,2 [0,2; 0,4]	0,2 [0,2; 0,7]		
Все	0,6 [0,4; 0,7]	0,6 [0,3; 0,9]	До операции					
			0,9 [0,4; 2,0]	1,0 [0,6; 1,8]	0,4 [0,2; 0,8]	0,5 [0,3; 0,7]	0,8 [0,3; 1,3]	0,6 [0,3; 1,4]
			После операции					
			0,4 [0,2; 0,5]	0,4 [0,2; 0,6]	0,2 [0,2; 0,5]	0,2 [0,2; 0,6]	0,4 [0,2; 0,7]	0,4 [0,3; 0,5]

¹ Достоверность различий между показателями одной возрастной и гендерной подгруппы до и после операции.

² Достоверность различий по сравнению с другой возрастной подгруппой, аналогичной по полу.

³ Различия достоверны по сравнению с другой гендерной подгруппой, сопоставимой по возрасту.



ная разница только после лечения во всех возрастных подгруппах ($p = 0,000$ (контроль – 0,6 [0,34; 0,74]; после операции – 0,22 [0,19; 0,45]). При этом показатели оставались в пределах нормы.

При сравнении ЛИИ в группах ХГР и ХПР установлена достоверная разница ($p = 0,000$ (ХГР_{п/о} – 1,0 [0,5; 1,8]; ХПР_{д/о} – 0,42 [0,4; 0,89]) и после операции

($p = 0,02$ (ХГР_{п/о} – 0,4 [0,2; 0,6]; ХПР_{п/о} – 0,22 [0,19; 0,45]) во всех возрастных подгруппах.

При анализе группы с ХТ достоверная разница показателей выявлена только в возрастной подгруппе 32–45 лет (до и после лечения разница у мужчин –

$p = 0,01$ (мужчины_{32–45л/о} – 0,9 [0,28; 1,5]; мужчины_{32–45п/о} – 0,41 [0,19; 0,7]) и женщин – $p = 0,007$ (женщины_{32–45л/о} – 0,78 [0,55; 2,2]; женщины_{32–45п/о} – 0,31 [0,2; 0,5]).

По сравнению с контрольной группой достоверная разница независимо от пола отмечалась также в возрастной подгруппе 32–45 лет ($p = 0,02$ (контроль_{32–45} – 0,6 [0,34; 0,78]; ХТ_{32–45п/о} – 0,84 [0,55; 1,5]). При сравнении по возрасту выявлена достоверная разница у мужчин после операции между подгруппами 18–31 и 32–45 лет ($p = 0,003$ (мужчины_{18–31п/о} – 0,91 [0,55; 1,2], мужчины_{32–45п/о} – 0,35 [0,2; 0,54]).

Индекс инфицированности

При сравнении значения ИИ в группах по полу достоверной разницы не выявлено в контрольной группе, группах ХПР и ХТ. В группе ХГР зафиксирована достоверная разница до операции в подгруппе 18–31 года ($p = 0,04$ (мужчины_{18–31} – 0,4 [0,3; 0,5]; женщины_{18–31} – 0,5 [0,5; 0,6]), но показатели были в пределах нормы (табл. 4).

В группе ХГР при сравнении по возрасту ни у мужчин, ни у женщин при анализе всех возрастных подгрупп между собой достоверной разницы не выявлено. При сравнении до и после лечения достоверная разница отмечалась только у мужчин 18–31 года ($p = 0,03$ (до операции – 0,4 [0,3; 0,5]; после операции – 0,7 [0,5; 0,8]).

При сравнении с контрольной группой зафиксирована достоверная разница во всех возрастных подгруппах только до лечения ($p = 0,000$ (контроль – 0,6 [0,4; 0,84]; ИИ ХГР до операции – 0,5 [0,4; 0,7]).

В группе ХПР при сравнении значений ИИ у мужчин до лечения между собой в возрастных подгруппах 32–45 и 46–60 лет зарегистрирована достоверная разница ($p = 0,01$) и 18–31 и 46–60 лет ($p = 0,01$) (мужчины_{18–31} – 0,7 [0,3; 1,0]; мужчины_{32–45} – 0,5 [0,2; 0,6]; мужчины_{46–60} – 0,8 [0,6; 0,9]). При сравнении до и после лечения у мужчин и женщин всех возрастных подгрупп достоверных отличий между показателями не выявлено. При сравнении с контрольной группой также достоверной разницы не зарегистрировано. Достоверной разницы значений между группами ХГР и ХПР не установлено.

В группе ХТ при сравнительном анализе по возрасту обнаружена достоверная разница значений ИИ до операции у женщин возрастных подгрупп 18–31 и 32–45 лет ($p = 0,03$ (женщины_{18–31л/о} – 0,7 [0,5; 0,9]; женщины_{32–45л/о} – 0,4 [0,3; 0,6]). При сравнении ИИ до и после лечения достоверной разницы ни в одной возрастной и гендерной подгруппах не установлено. При сравнении с контрольной группой достоверная разница наблюдалась только после операции в возрастной подгруппе 18–31 года независимо от пола ($p = 0,02$ (контроль_{18–31} – 0,7 [0,5; 0,9]; ХТ_{18–31п/о} – 0,6 [0,4; 0,8]).

Индекс сдвига

При сравнении показателей ИС в различных гендерных подгруппах достоверной разницы не выявлено ни в одной группе с пато-

Таблица 4. Показатели индекса инфицированности

Возраст, лет	Контрольная группа (n = 120)		ХГР (n = 82)		ХПР (n = 67)		ХТ (n = 56)	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
18–31	0,7 [0,5; 0,8]	0,8 [0,6; 1,1]	До операции					
			0,4 [0,3; 0,5] ^{1,2}	0,5 [0,5; 0,6]	0,7 [0,3; 1,0] ³	0,6 [0,3; 0,8]	0,9 [0,6; 1,2]	0,7 [0,5; 0,9] ³
			После операции					
			0,7 [0,5; 0,8]	0,8 [0,5; 1,1]	0,5 [0,4; 0,9]	0,7 [0,4; 0,7]	0,5 [0,4; 0,8]	0,6 [0,4; 0,8]
32–45	0,7 [0,5; 1,1]	0,6 [0,4; 0,8]	До операции					
			0,5 [0,3; 0,7]	0,5 [0,4; 0,6]	0,5 [0,2; 0,6] ³	0,6 [0,5; 0,8]	0,6 [0,4; 0,8]	0,4 [0,3; 0,6]
			После операции					
			0,6 [0,5; 0,8]	0,7 [0,3; 0,8]	0,5 [0,4; 0,7]	0,6 [0,6; 1,0]	0,6 [0,4; 0,7]	0,6 [0,4; 0,7]
46–60	0,6 [0,4; 0,8]	0,7 [0,4; 1,0]	До операции					
			0,5 [0,3; 1,0]	0,6 [0,4; 0,9]	0,8 [0,6; 0,9]	0,5 [0,4; 0,9]		
			После операции					
			0,6 [0,5; 0,9]	0,6 [0,5; 0,8]	0,7 [0,6; 0,8]	0,9 [0,4; 1,1]		
Все	0,6 [0,5; 0,8]	0,6 [0,5; 1,0]	До операции					
			0,5 [0,3; 0,7]	0,5 [0,4; 0,7]	0,7 [0,4; 0,9]	0,6 [0,4; 0,9]	0,7 [0,5; 1,1]	0,6 [0,4; 0,8]
			После операции					
			0,6 [0,5; 0,8]	0,7 [0,5; 0,9]	0,6 [0,4; 0,8]	0,7 [0,5; 1,0]	0,6 [0,4; 0,7]	0,6 [0,4; 0,8]

¹ Различия достоверны по сравнению с другой гендерной подгруппой, сопоставимой по возрасту.

² Достоверность различий между показателями одной возрастной и гендерной подгруппы до и после операции.

³ Достоверность различий по сравнению с другой возрастной подгруппой, сопоставимой по полу.



логией ЛОР-органов, в том числе в контрольной (табл. 5).

Возрастные достоверные отличия установлены у женщин младшей и средней возрастных групп ХГР и ХПР: ХГР – только после операции ($p = 0,006$ (женщины₁₈₋₃₁ – 0,05 [0,03; 0,08]; женщины₃₂₋₄₅ – 0,0 [0,0; 0,03]); ХПР – до операции ($p = 0,004$ (женщины₁₈₋₃₁ – 0,03 [0,01; 0,05]; женщины₃₂₋₄₅ – 0,08 [0,06; 0,1])).

В группе ХГР при сравнении до и после лечения выявлена достоверная разница во всех возрастных подгруппах (независимо от пола $p_{18-31} = 0,004$ (ХГР_{д/о} – 0,08 [0,06; 0,19]; ХГР_{п/о} – 0,03 [0,02; 0,06]), $p_{32-45} = 0,000$ (ХГР_{д/о} – 0,05 [0,01; 0,1]; ХГР_{п/о} – 0,02 [0,0; 0,04]), $p_{46-60} = 0,03$ (до операции – 0,05 [0,02; 0,09]; после операции – 0,03 [0,01; 0,06]). При анализе показателей контрольной группы отме-

чалась достоверная разница во всех возрастных подгруппах независимо от пола только до лечения ($p = 0,000$ (контроль – 0,03 [0,01; 0,06]; ИС ХГР_{д/о} – 0,06 [0,03; 0,1])). Но показатели не выходили за пределы нормальных значений.

Группа ХПР: при сравнении до и после лечения зафиксирована разница показателей ИС в возрастной подгруппе 46–60 лет у мужчин ($p = 0,009$ (мужчины_{46-60д/о} – 0,06 [0,05; 0,2]; мужчины_{46-60п/о} – 0,02 [0,01; 0,07]) и женщин ($p = 0,04$ (женщины_{46-60д/о} – 0,08 [0,04; 0,1]; женщины_{46-60п/о} – 0,06 [0,03; 0,06])). При сравнительном анализе ХГР и ХПР выявлена достоверная разница только в подгруппе 18–31 года до лечения ($p = 0,003$ (ХГР_{д/о} – 0,08 [0,06; 0,19]; ХПР_{д/о} – 0,04 [0,01; 0,06])). Группа ХТ: до и после лечения установлена достоверная разли-

ца ИС только у женщин 32–45 лет ($p = 0,04$ (женщины_{3245д/о} – 0,06 [0,03; 0,23]; женщины_{32-45п/о} – 0,06 [0,03; 0,06]). При анализе результатов ИС во всех гендерных подгруппах в целом достоверной разницы до и после лечения не наблюдалось. При сравнении с контрольной группой установлена достоверная разница до лечения ($p = 0,000$ (контроль – 0,03 [0,01; 0,06]; ХТ_{д/о} – 0,09 [0,04; 0,23]) и после лечения ($p = 0,000$ (ХТ_{п/о} – 0,07 [0,03; 0,1])) независимо от пола и возраста.

При корреляционном анализе выявлена положительная корреляционная связь средней силы между отдельными показателями до лечения: в группе ХГС между лейкоцитами и СОЭ ($r = 0,311$; $p = 0,004$), в группе с ХТ между лейкоцитами и ЛИИ ($r = 0,468$; $p = 0,000$), между СОЭ и ИС ($r = 0,373$; $p = 0,005$).

Таблица 5. Показатели индекса сдвига

Возраст, лет	Контрольная группа (n = 120)		ХГР (n = 82)		ХПР (n = 67)		ХТ (n = 56)	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
18–31	0,03 [0,02; 0,06]	0,04 [0,02; 0,06]	До операции					
			0,09 [0,06; 0,21] ¹	0,08 [0,05; 0,12]	0,05 [0,01; 0,09]	0,03 [0,01; 0,05] ²	0,08 [0,05; 0,12]	0,12 [0,06; 0,26]
			После операции					
			0,03 [0,01; 0,06]	0,05 [0,03; 0,08] ²	0,03 [0,0; 0,06]	0,03 [0,01; 0,08]	0,08 [0,04; 0,1]	0,09 [0,03; 0,12]
32–45	0,02 [0,01; 0,05]	0,03 [0,02; 0,07]	До операции					
			0,08 [0,03; 0,11] ¹	0,05 [0,0; 0,2] ¹	0,11 [0,0; 0,18]	0,08 [0,06; 0,1]	0,05 [0,02; 0,22]	0,06 [0,03; 0,23] ¹
			После операции					
			0,03 [0,01; 0,06]	0,0 [0,0; 0,03]	0,05 [0,0; 0,07]	0,05 [0,0; 0,07]	0,07 [0,04; 0,1]	0,06 [0,03; 0,06]
46–60	0,03 [0,02; 0,07]	0,04 [0,02; 0,09]	До операции					
			0,05 [0,0; 0,1]	0,04 [0,02; 0,08]	0,06 [0,05; 0,1] ¹	0,08 [0,04; 0,1] ¹		
			После операции					
			0,03 [0,01; 0,06]	0,03 [0,01; 0,05]	0,02 [0,01; 0,07]	0,06 [0,03; 0,06]		
Все	0,03 [0,01; 0,06]	0,03 [0,02; 0,08]	До операции					
			0,08 [0,04; 0,1]	0,05 [0,02; 0,1]	0,06 [0,02; 0,14]	0,06 [0,02; 0,09]	0,07 [0,03; 0,12]	0,1 [0,04; 0,26]
			После операции					
			0,03 [0,01; 0,06]	0,03 [0,0; 0,05]	0,03 [0,0; 0,06]	0,05 [0,01; 0,06]	0,07 [0,04; 0,1]	0,07 [0,03; 0,11]

¹ Достоверность различий между показателями одной возрастной и гендерной подгруппы до и после операции.

² Достоверность различий по сравнению с другой возрастной подгруппой, сопоставимой по полу.



Многофакторный анализ результатов показателей выявил в группе ХГР среднюю положительную корреляционную связь только между показателем ЛИИ и кодом группы ($r = 0,361$; $p = 0,000$). При этом ROC-анализ продемонстрировал чувствительность этого показателя, равную 62,2%, специфичность – 75,8%.

В группе ХПС установлена слабая корреляционная связь только между ИС и кодом группы ($r = 0,229$; $p = 0,002$); чувствительность – 61,7%, специфичность – 64,2%.

В группе ХТ ИС имел среднюю корреляционную связь с кодом группы ($r = 0,423$; $p = 0,000$); чувствительность показателя при проведении ROC-анализа – 60,7%, специфичность – 76,7%.

Обсуждение

Результаты анализа динамики эритроцитарных показателей, альбумина и острофазовых белков при хронических заболеваниях небных миндалин и околоносовых пазух как показателей эндогенной интоксикации при хронических заболеваниях ЛОР-органов опубликованы в наших предыдущих работах [5, 13]. Изучение динамики концентраций молекул средней массы не входило в задачи настоящего исследования, поскольку этот метод предполагает использование токсичного продукта (раствора трихлоруксусной кислоты) и специального оборудования (в лаборатории обычного городского стационара не применяется).

На основании анализа полученных нами данных можно сделать вывод, что количество лейкоцитов и значения лейкоцитарных индексов интоксикации не зависят от пола и возраста пациентов. Уровни лейкоцитов в исследовании достоверно отличались в динамике в группе пациентов с хронической патологией ЛОР-органов до и после лечения и от показателей контрольной группы. Однако, несмотря на наличие хронического очага инфекции, в том числе гнойного, при хронических

заболеваниях ЛОР-органов, их уровни оставались в пределах референсных значений.

СОЭ служила более информативным показателем наличия воспалительного процесса в группах с патологией, достоверно различалась в возрастных и гендерных подгруппах и заметно менялась на протяжении госпитального лечения больных.

Повышение ЛИИ до 4–9 свидетельствует о значительном бактериальном компоненте, умеренное повышение 2–3 – о значительных некробиотических изменениях ткани [8, 9, 12]. ЛИИ при ХГР был умеренно повышен до лечения в отдельных возрастных и гендерных группах, в остальных группах находился в пределах нормы. После лечения его значения уменьшились почти в два раза и были в пределах нормы. При ХПР динамика показателя до и после лечения была положительной, поскольку его значения после лечения уменьшились почти в три раза. При этом все показатели оставались в пределах нормы. В группе с ХТ ЛИИ был умеренно повышен только до операции у женщин средней возрастной подгруппы. В остальных подгруппах ЛИИ хотя и менялся в динамике, его значения оставались в пределах нормы.

Снижение ИИ (Шаган, 1960 г.) коррелирует со степенью выраженности острофазового ответа при инфекции. На фоне инфекции он снижается до 0,1, в период реконвалесценции нормализуется (или возрастает) [8, 9, 12].

Значения ИИ достоверно различались только между группой ХГР и контрольной группой, но границы значений оставались выше значений инфицированности. В группе ХПР разницы показателей не выявлено ни до, ни после лечения. Существенной разницы между показателями контрольной группы не зафиксировано. Значения ИИ также оставались выше значений инфицированности и были близки к значениям практически здоровых людей.

Тяжесть степени заболевания по ИС: тяжелая – индекс от 1,0 и выше; средняя – индекс 0,3–1,0; легкая – индекс не более 0,3.

ИС был незначительно повышен в группе ХГР до операции, а у больных ХПР – до операции только в старшей возрастной подгруппе у мужчин и женщин. После лечения динамика показателей была положительной и значения соответствовали нормальному. В группе ХТ ИС был умеренно повышен только у женщин средней возрастной подгруппы до лечения и динамика его после лечения также была положительной (в пределах нормы).

В исследовании выявлена низкая информативность значений лейкоцитов крови и лейкоцитарных индексов интоксикации, недостаточная для диагностики и подтверждения лабораторными методами хронической ЭИ у больных оториноларингологического профиля, поскольку эти показатели либо оставались в пределах нормы, либо умеренно повышались в отдельно взятых возрастных и гендерных подгруппах. Но эти показатели могут использоваться в качестве критериев мониторинга терапии, так как их динамика отслеживалась в процессе лечения.

Выводы

На основании изложенного указанные методы не могут широко применяться в клинической практике, поскольку при ЭИ у больных хроническими заболеваниями небных миндалин и околоносовых пазух на фоне лечения, в том числе оперативного, значимого практического применения не имеют, затрудняют своевременную и адекватную оценку состояния пациентов по степени выраженности тяжести ЭИ.

У пациентов с распространенными хроническими заболеваниями ЛОР-органов, находящихся на стационарном лечении, должны применяться наиболее чувствительные методы с высокой специфичностью и чувствительностью в отношении диагностики ЭИ. ☼



Литература

1. Медицинская лабораторная диагностика. Программы и алгоритмы. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. / под ред. А.И. Карпищенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
2. Оториноларингология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Павелкина В.Ф., Щипакина С.В. Интоксикационный синдром у больных повторными ангинами и пути его коррекции // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 7. С. 64–68.
4. Сакович А.Р. Интоксикационный синдром при остром гнойном синусите, гематологическая оценка // Медицинская панорама. 2009. № 9. С. 102–104.
5. Бычкова М.В., Трусов Д.В., Починина Н.К., Кулюцина Е.Р. Информативность лабораторных показателей, определяемых по стандартам медицинской помощи у больных с хроническими синуситами и хроническими тонзиллитами // Вестник ТГУ. 2017. Т. 22. Вып. 6. С. 1612–1620.
6. Банзаракишев В.Г. Лейкоцитарные индексы как способ оценки эндогенной интоксикации организма // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010. № 3 (73). С. 390–391.
7. Фомичев Е.В., Островский О.В., Курничников М.В., Ярыгина Е.Н. Клинико-лабораторная диагностика эндогенной интоксикации у больных вялотекущими и хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области // Вестник ВолГМУ. 2010. Вып. 1 (33). С. 99–118.
8. Зуева Т.В., Шалаев В.А., Назаров А.В. и др. Диагностика синдрома эндогенной интоксикации при хронической почечной недостаточности // Нижегородский медицинский журнал. 2005. № 3. С. 104–109.
9. Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике). М.: МедЭкспертПресс, 2005.
10. Островский В.К., Мащенко А.В., Янголенко Д.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определения прогноза при воспалительных гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клинико-лабораторная диагностика. 2006. № 6. С. 50–53.
11. Mc Intyre C.W., Harrison L.E.A., Eldehi M.T. et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011. Vol. 6. № 1. P. 133–141.
12. Шаянов Г.Г., Мазанкова Л.Н., Мухина Ю.Г. и др. Клинико-лабораторная оценка тяжести синдрома эндогенной интоксикации при острых кишечных инфекциях у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006. № 3. С. 53–60.
13. Трусов Д.В., Бычкова М.В., Кулюцина Е.Р., Починина Н.К. Иммуноферментные методы в диагностике хронического синусита и хронического тонзиллита // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 8. С. 18–22.

Informativity of Leukocyte Parameters and Erythrocyte Sedimentation Rate as Indicators of Chronic Endogenous Intoxication in the Dynamics of Hospital Treatment of Patients with Chronic Rhinosinusitis and Chronic Tonsillitis

M.V. Bychkova¹, D.V. Trusov¹, Ye.R. Kulyutsina, PhD², N.K. Pochinina, PhD²

¹ Tambov City Clinical Hospital № 3

² PIFTPH – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia

Contact person: Marina V. Bychkova, bichcova_lor@mail.ru

In the study conducted on the basis of the otorhinolaryngology City Clinical Hospital No 3 in Tambov, in order to diagnose endogenous intoxication, the indicators of clinical blood analysis were compared: leukocytes, leukocyte intoxication indices (leukocyte intoxication index according to the formula Kalf-Kalifa, shift index, infection index), and their informative value was evaluated in chronic diseases, in particular in chronic rhinosinusitis (n = 149); and chronic tonsillitis (n = 56); equal to the control group (n = 120). The results of the study revealed a low specificity and low informativeness of these methods in assessing the indicators of blood analysis in the diagnosis of chronic endogenous intoxication, which makes it difficult to interpret and the degree of severity of endogenous intoxication.

Key words: chronic rhinosinusitis, chronic tonsillitis, endogenous intoxication, leukocyte intoxication indices



¹ Городская
клиническая
больница № 3
г. Тамбова

² Пензенский
институт
усовершенствования
врачей – филиал
ФГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования»
Минздрава России

Гомоцистеин и цистатин С как высокочувствительные биомаркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническим риносинуситом и хроническим тонзиллитом

Д.В. Трусов¹, М.В. Бычкова¹, Е.Р. Кулюцина, к.м.н.², Н.К. Починина, к.м.н.²

Адрес для переписки: Дмитрий Валерьевич Трусов, trudoc747@rambler.ru

Для цитирования: Трусов Д.В., Бычкова М.В., Кулюцина Е.Р., Починина Н.К. Гомоцистеин и цистатин С как высокочувствительные биомаркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническими риносинуситами и хроническим тонзиллитом // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 37. С. 14–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-37-14-20

Проведен анализ концентраций цистатина С и гомоцистеина в крови у больных хроническим риносинуситом (n = 149) и хроническим тонзиллитом (n = 56) с целью диагностики эндотелиальной дисфункции. Исследование проведено на базе оториноларингологического отделения Городской клинической больницы № 3 г. Тамбова и Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Анализ, проведенный с помощью высокочувствительных стандартизированных биомаркеров, выявил повышенные уровни цистатина С и гомоцистеина у пациентов с патологией по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе, что служит косвенным критерием диагностики эндотелиальной дисфункции. Подобный анализ может выполняться в лаборатории любого многопрофильного лечебного учреждения.

Ключевые слова: хронический риносинусит, хронический тонзиллит, эндотелиальная дисфункция, цистатин С, гомоцистеин

Эндотелий выстилает внутреннюю поверхность сосудов и является аутокринным, паракринным и эндокринным органом, поскольку выполняет множество функций посредством биологически активных веществ, образующихся в нем (регуляция сосудистого тонуса, ангиогенеза, гемостаза, миграции лейкоцитов через сосудистую стенку, барьерная функция, иммунный ответ) [1]. Исходя из современных представлений, эндотелиальная дисфункция

(ЭД) – универсальное неспецифическое звено в патогенезе ряда заболеваний. Дисфункция эндотелия возникает именно при длительном воздействии повреждающих факторов, таких как гемодинамическая перегрузка, гипоксия, интоксикация, воспаление. При этом происходит истощение и извращение функции эндотелия [2]. При остром воспалении ЭД не возникает, наблюдается активация эндотелия. По некоторым данным, последняя является защитной реакцией в ответ

на воздействие патогенов. Как только такое воздействие прекращается, клетки эндотелия возвращаются в физиологическое состояние [3]. Длительное воздействие патогенов на эндотелий приводит к его чрезмерной стимуляции, что выходит за рамки физиологического ответа. Повреждение эндотелия способно предопределять развитие, течение и прогноз болезни [4].

Проведен ряд исследований по выявлению и подтверждению ЭД при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, ревматологических заболеваниях, беременности [5–8]. В публикациях по оториноларингологии эта проблема не затрагивается.

Методов определения состояния эндотелия много: веноокклюзионная плетизмография, коронарография, рентгенологические методы, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое дуплексное сканирование артерий, определение в плазме крови уровней продуцируемых эндотелием биологически активных веществ (оксид азота, простагландин, фактор фон Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена, эндотелин 1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, рецептор протеина С, тромбомодулин), оценка микроальбуминурии,



определение в крови уровня десквамированных эндотелиоцитов [1, 9–11]. Лабораторными биохимическими маркерами дисфункции эндотелия, в том числе косвенными, являются также цитокины (интерлейкины), высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP), гомоцистеин, цистатин С, уровень которых коррелирует с выраженностью дисфункции эндотелия [1, 7, 9]. Оценку состояния эндотелия затрудняет отсутствие четких критериев диагностики, в частности при использовании лабораторных методов [1, 3, 9].

Оксид азота (NO) – один из важнейших биомаркеров оценки состояния эндотелия. Однако молекула NO нестабильна и имеет короткий период жизни, в связи с чем подход к ее определению ограничен. Изучение и определение ее стабильных метаболитов (нитритов и нитратов) осложняется чрезвычайно высокими требованиями к подготовке больного к исследованию. В рутинной клинической практике этот метод не применяется из-за трудоемкости даже для высокоспециализированных лабораторий. Кроме того, согласно данным литературы, при длительном патологическом воздействии на эндотелий начинается синтезироваться индуцируемая NO-синтаза, которая служит источником большого количества NO. При этом повышаются концентрации в крови нитритов и нитратов, что может затруднять интерпретацию результатов в отношении данных маркеров ЭД [1–3, 9, 11].

Среди всех биомаркеров нами были выбраны гомоцистеин и цистатин С для выявления ЭД у больных с хроническими риносинуситами и хроническим тонзиллитом. Эти методы высокочувствительны, доступны для анализа в клинической лаборатории обычной городской больницы, стандартизированы, не требуют закупки специального оборудования, реактивы могут использоваться в многопрофильном стационаре для больных и других клинических отделений.

Цель настоящей работы – изучить уровни концентраций и динамику гомоцистеина и цистатина

С, проанализировать их информативность как показателей ЭД при стационарном лечении пациентов с хроническими риносинуситами и хроническим тонзиллитом.

Материал и методы

Всем пациентам, находившимся на стационарном лечении в оториноларингологическом отделении Городской клинической больницы № 3 г. Тамбова, выполнено хирургическое и медикаментозное лечение. Лабораторное обследование проводилось до лечения и на седьмые сутки после операции. Пациенты были разделены на три группы. Первую группу составили 56 пациентов с хроническим тонзиллитом (ХТ) декомпенсированной формы, вторую – 67 больных хроническим полипозным риносинуситом (ХПР), третью – 82 пациента с хроническим гнойным риносинуситом (ХГР). В контрольную группу (К) вошли 120 практически здоровых лиц. Возраст пациентов составил от 18 до 60 лет. В каждой группе больные были разделены на подгруппы по гендерному признаку, в каждой из которых были выделены три возрастные подгруппы: 18–31, 32–45 и 46–60 лет. Исключение составила группа ХТ (пациенты 46–60 лет не принимали участие в исследовании).

Критериями исключения из исследования служили бронхиальная астма, сахарный диабет, установленные заболевания крови, вирусные гепатиты (В, С) и вирус иммунодефицита человека, системные заболевания соединительной ткани, указанные в анамнезе почечная и печеночная недостаточность, беременность.

Всем участникам исследования был выполнен забор крови из локтевой вены в вакуумные системы. Затем проведены центрифугирование образцов цельной крови, отделение сыворотки и клеточной массы с последующим аликвотированием и замораживанием образцов в морозильной камере при температуре -35°C . В условиях низкой температуры образцы крови транспортировались на кафедру клинической лабораторной диаг-

ностики Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, где были выполнены лабораторные тесты. Уровни цистатина С в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем производства «БиоВендор-Лаборатории медицины а.с.» (Чешская Республика), гомоцистеина – с помощью тест-системы «Аксис-Шилд Диагностика Лимитед» (Великобритания).

Статистическую обработку результатов при оценке данных лабораторного обследования осуществляли на основании пакета программ STATISTICA 6.0. Уровни определяемых показателей описывали на основании медианы и интерквартильного размаха (Me [25%; 75%]). Достоверность различий показателей между группами оценивали непараметрическими методами. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При выявлении связей между исследуемыми тестами применяли корреляционный анализ по методу Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Гомоцистеин (ГЦ) – это серосодержащая аминокислота, образующаяся в организме путем деметилирования метионина (незаменимой аминокислоты). ГЦ инактивируется двумя путями: реметилированием в метионин (в присутствии витаминов B_{12} и B_9) и транссульфированием в цистатион, который превращается в цистеин (в присутствии витамина B_6) и далее в глутатион. ГЦ не поступает с пищей в организм и не входит в структуру белков, синтезируется во всех тканях, но его детоксикация происходит в основном в почках и печени [12, 13]. При нормальных условиях NO, вырабатываемый эндотелием сосудов, вступает в реакцию с ГЦ и «нейтрализует» его [14]. При повышенном содержании ГЦ в крови эндотелий повреждается, усиливается тромбогенез, повышается плотность сосудистой стенки из-за увеличения



синтеза и накопления в ней коллагена. Концентрация ГЦ в плазме в норме составляет 5–15 мкмоль/л. С возрастом пациентов уровень ГЦ увеличивается на 3–5 мкмоль/л. После 40–42 лет разница концентраций ГЦ у мужчин и женщин достигает 2 мкмоль/л, то есть в среднем 11 и 9 мкмоль/л соответственно. На концентрацию ГЦ влияют пол, возраст, сопутствующие заболевания, генетические факторы, прием ряда лекарственных препаратов, неправильный образ жизни, питание, мышечная масса, беременность [12–14]. По данным литературы, повышенный уровень ГЦ (гипергомоцистеинемия (ГГЦ)) рассматривается как агент в патогенезе острых и хронических воспалительных процессов, формировании хирургической патологии, инфекционных осложнений [15]. В ряде публикаций проанализирована роль ГГЦ в формировании патологии сердечно-сосудистой системы, почек, акушерской патологии [13, 14, 16–18]. В формировании хирургической патологии [15], а также при патологиях ЛОР-органов этот фактор не изучен в должной мере. В нашем исследовании анализ результатов концентраций ГЦ в контрольной группе показал достоверно более высокие concentra-

ции у мужчин по сравнению с женщинами в целом ($p < 0,05$) (табл. 1). Аналогичная тенденция наблюдалась в группах мужчин и женщин в возрасте 18–31 ($p < 0,05$) и 46–60 лет ($p < 0,05$). При сравнении разных по возрасту подгрупп мужчин в подгруппе 18–31 года значения были достоверно выше, чем в подгруппе 32–45 лет ($p < 0,05$), но ниже, чем в подгруппе 46–60 лет ($p < 0,05$). Подобная динамика показателя в различных гендерных подгруппах, равно как и наличие наибольших концентраций в старших возрастных подгруппах у мужчин и женщин, подтверждается данными литературы о повышении этого показателя у мужчин с более высокой концентрацией половых гормонов [13]. При ХПР наблюдалось повышение концентрации аналита у мужчин ($p < 0,05$) и женщин ($p < 0,05$) до операции в 1,8 раза по сравнению с аналогичным показателем в гендерных контрольных подгруппах. При анализе результатов у мужчин также выявлены более высокие концентрации во всех возрастных подгруппах по сравнению с показателем в контрольной группе ($p < 0,05$). При этом максимальные концентрации имели место в старшей возрастной группе ($p < 0,05$).

У женщин также наблюдались более высокие концентрации ГЦ во всех возрастных подгруппах по сравнению с показателем в контрольной группе ($p < 0,05$). При этом наибольшие концентрации выявлены в старшей возрастной подгруппе ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание увеличение концентраций ГЦ выше 15 мкмоль/л как у мужчин, так и у женщин старшей возрастной подгруппы. После оперативного вмешательства уровни концентрации ГЦ снизились как у мужчин ($p < 0,05$), так и у женщин ($p < 0,05$), но уровни показателей в контрольной группе не достигли ($p < 0,05$). Аналогичная динамика концентраций ГЦ прослеживалась во всех возрастных подгруппах мужчин ($p < 0,05$). После оперативного вмешательства уровень концентрации ГЦ снизился до уровня в контрольных группах у всех, кроме подгрупп мужчин в возрасте 18–31 год и женщин в возрасте 46–60 лет. На фоне ХПР наблюдалось повышение уровней ГЦ в 1,6 раза ($p < 0,05$) во всех подгруппах мужчин относительно показателя контрольной группы и в 1,7 раза ($p < 0,05$) у женщин, причем у мужчин зафиксированы более высокие значения ($p < 0,05$).

Таблица 1. Концентрация гомоцистеина, мкмоль/л

Группа		Возраст, лет						Все возраста	
		18–31		32–45		46–60			
		муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
ХГС (n = 82)	до операции	12,9 [11,9; 13,7] ¹⁻³	12,1 [10,9; 12,6] ^{2,3}	13,1 [12,5; 13,8] ¹⁻³	12,4 [10,6; 13,4] ^{2,3}	15,3 [14,6; 15,8] ²⁻⁴	14,1 [11,6; 14,8] ^{2,3}	13,7 [12,9; 15,2] ²⁻⁴	12,6 [11,0; 14,0] ^{1,3}
	после операции	9,1 [8,6; 9,30] ^{1,3,4}	8,0 [7,7; 8,3] ^{1,3}	9,4 [9,0; 9,9] ³	8,7 [7,5; 10,3] ³	9,8 [9,3; 10,7] ⁴	9,2 [8,6; 9,6]	9,4 [9,0; 9,9] ^{3,4}	8,8 [7,8; 9,5] ³
ХПР (n = 67)	до операции	13,1 [12,2; 14,6] ¹⁻³	12,7 [11,8; 13,2] ¹⁻³	14,6 [13,8; 15,5] ¹⁻⁴	13,2 [12,4; 13,8] ¹⁻³	17,2 [16,3; 18,9] ²⁻⁴	16,4 [13,1; 16,6] ^{2,3}	15,1 [13,7; 18,1] ²⁻⁴	13,2 [12,4; 15,2] ^{2,3}
	после операции	8,5 [7,8; 10,2] ¹	8,5 [8,4; 8,6] ^{1,3}	9,4 [9,2; 10,8] ^{1,3}	9,6 [8,4; 10,0] ^{1,3}	12,6 [10,8; 14,0] ^{3,4}	10,2 [9,6; 11,2]	10,3 [9,0; 12,3] ^{3,4}	9,5 [8,4; 10,1] ³
ХТ (n = 56)	до операции	14,4 [12,8; 17,4] ²⁻⁴	10,4 [8,2; 12,9] ^{2,3}	13,1 [12,6; 14,4] ^{2,3}	12,7 [11,8; 13,5] ^{2,3}			13,2 [12,8; 16,2] ²⁻⁴	12,2 [8,2; 12,9] ^{2,3}
	после операции	10,2 [9,8; 10,6] ^{1,3,4}	7,4 [6,4; 8,2] ³	8,9 [7,9; 10,2] ³	8,8 [7,3; 9,8] ³			10,0 [8,9; 10,5] ^{3,4}	7,8 [6,8; 9,1]
Контрольная (n = 120)		8,3 [7,9; 8,7] ^{1,4}	6,6 [5,9; 6,9] ¹	7,7 [7,2; 8,2] ¹	7,5 [6,6; 8,1] ¹	10,6 [9,7; 11,6] ⁴	9,7 [9,4; 10,0]	8,3 [7,7; 9,7] ⁴	7,3 [6,6; 9,35]

¹ Достоверность различий по сравнению с другой возрастной группой, аналогичной по полу.

² Достоверность различий показателей одной возрастной и гендерной группы до и после операции.

³ Достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

⁴ Достоверность различий по сравнению с другой гендерной группой, сопоставимой по возрасту.



При анализе концентраций ГЦ во всех возрастных и гендерных подгруппах выявлено достоверное повышение данного показателя по сравнению с показателем контрольной группы ($p < 0,05$). При этом более высокие значения между разными по возрасту подгруппами зафиксированы в старшей возрастной подгруппе мужчин ($p < 0,05$). Значения ГЦ в старших возрастных подгруппах мужчин были существенно выше ($p < 0,05$).

Концентрации ГЦ после операции снизились у всех мужчин ($p < 0,05$) и женщин с ХГР ($p < 0,05$), а также во всех возрастных подгруппах ($p < 0,05$). Однако у пациентов 18–31 и 32–45 лет обоего пола ($p < 0,05$) концентрация ГЦ не достигла значений в контрольной группе.

При сравнении возрастных подгрупп мужчин и женщин не выявлено возрастных отличий. Исключение составила подгруппа женщин в возрасте 18–31 год, в которой отмечались самые низкие показатели ($p < 0,05$).

При сравнении концентраций внутри возрастных подгрупп наблюдались более высокие уровни ГЦ у мужчин в возрасте 18–31 ($p < 0,05$) и 46–60 лет ($p < 0,05$).

При оценке уровней ГЦ в сыворотке крови у пациентов с ХПР и ХГР более высокие показатели зарегистрированы у всех мужчин и женщин независимо от возраста как до ($p < 0,05$), так и после ($p < 0,05$) операции. При анализе показателей в различных гендерных и возрастных подгруппах различия имелись только у мужчин с ХПР в возрасте 32–45 лет до операции по сравнению с показателями в группе ХГР ($p < 0,05$) и в старшей возрастной подгруппе 46–60 лет как у мужчин, так и у женщин до и после операции ($p < 0,05$). При этом более высокие концентрации зафиксированы у пациентов с ХПР.

При анализе гендерных подгрупп выявлена достоверная разница между показателями (независимо от возраста) в группах ХТ до (мужчины – 13,2 [12,8; 16,2] мкмоль/л, женщины – 12,2 [8,2; 12,9] мкмоль/л ($p < 0,05$)) и после операции (мужчины – 10,0 [8,9; 10,5]

мкмоль/л, женщины – 7,8 [6,8; 9,1] мкмоль/л ($p < 0,05$)). Анализ показателей во всех возрастных подгруппах ХТ и контрольной группе выявил наличие достоверной разницы до операции у мужчин ($p < 0,05$) и женщин ($p < 0,05$), после операции – только у мужчин ($p < 0,05$).

При сравнении гендерных подгрупп установлена достоверная разница концентраций у пациентов в возрасте 18–31 года с ХТ до ($p < 0,05$) и после ($p < 0,05$) лечения. У мужчин концентрации ГЦ были выше, чем у женщин.

При сравнении возрастных подгрупп отмечалась достоверная разница концентраций ГЦ только после операции у мужчин в возрасте 18–31 и 32–45 лет ($p < 0,05$). Сравнение показателей до и после лечения выявило наличие достоверной разницы концентраций ГЦ во всех возрастных и гендерных подгруппах ($p < 0,05$).

Уровни ГЦ до и после лечения продемонстрировали достоверную разницу во всех возрастных и гендерных подгруппах относительно контрольной группы ($p < 0,05$).

Около 30% всего эндотелия локализуется в почечных сосудах. По данным литературы, именно нарушение функции почечного эндотелия возникает задолго до развития структурных изменений в почках [6]. Хронические воспалительные заболевания, в том числе хронический риносинусит и тонзиллит, сопровождаются хронической интоксикацией. При этом почки, особенно при хроническом тонзиллите, являются одним из органов-мишеней [19]. К факторам, повреждающим эндотелий почечных клубочков и проксимальных канальцев, относится ГЦ, которая может вызывать структурные изменения в почках [18, 20]. О функции почек чаще судят по уровню эндогенного креатинина в крови и скорости клубочковой фильтрации. Креатинин как маркер, хотя и широко доступен для определения в различных лабораториях, имеет ряд недостатков, связанных с возрастом, мышечной массой, физической активностью, диетой. Кроме того, креатинин секретиру-

ется (15%) в почечных канальцах. Его уровень в крови повышается при далеко зашедших поражениях почечной ткани, тогда как нормальный уровень креатинина может оставаться даже при скорости клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин [21–25].

В последнее время в качестве надежного биомаркера функции почек и ЭД предложен цистатин С. Цистатин С – член суперсемейства цистеин-протеазных ингибиторов продуцируется большинством ядерных клеток организма, обнаруживается во всех биологических жидкостях организма и стабилен в системной циркуляции. Цистатин С по своим характеристикам вполне удовлетворяет требованиям надежного и точного маркера при оценке почечной функции: свободно фильтруется через клубочки, не подвергается канальцевой реабсорбции и секреции. По мнению некоторых авторов, концентрация цистатина С в крови – более чувствительный и специфичный метод определения скорости клубочковой фильтрации и способен выявлять нарушение функции почек на ранних стадиях. В 2003 г. была установлена прямая корреляционная связь между степенью повышения уровня цистатина С в крови и выраженностью структурных изменений эндотелия сосудов при микроскопии почечной ткани [21, 22, 24–27].

Согласно результатам зарубежных широкомасштабных исследований, референсные значения концентрации цистатина С в сыворотке крови в общей популяции достигают 570–1120 нг/мл. В отечественных исследованиях референсные значения уровня цистатина С в крови составили $991 \pm 163,1$ и $820 \pm 224,54$ нг/мл [21, 27].

В нашем исследовании при анализе показателей цистатина С у больных ХПР (без учета возраста и пола) выявлена достоверная разница концентраций до операции (1016,5 [980,2; 1078,20] нг/мл ($p < 0,05$)) и после нее (820,0 [788,2; 885,7] нг/мл ($p < 0,05$)) по сравнению с показателем контрольной группы (780,1 [713,8; 835,1] нг/мл). В группе ХПР и контрольной группе зарегистри-



Таблица 2. Концентрация цистатина С, нг/мл

Группа		Возраст, лет						Все возраста	
		18–31		32–45		46–60			
		муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
ХГС (n = 82)	до операции	1021,7 [1006,6; 1080,9] ¹⁻³	1090,1 [1047,9; 1100,5] ^{2,3}	1053,9 [1016,9; 1088,1] ^{2,3}	1080,1 [1053,7; 1128,0] ^{2,3}	1045,1 [1010,9; 1067,1] ^{2,3}	1080,6 [1029,1; 1110,8] ^{2,3}	1030,4 [1010,9; 1073,3] ¹⁻³	1082,2 [1043,9; 1105,7] ^{2,3}
	после операции	820,9 [795,4; 870,6]	812,6 [797,5; 841,1] ⁴	820,6 [806,4; 829,7] ¹	879,2 [860,7; 915,6] ^{3,4}	830,9 [808,5; 850,2]	860,4 [824,0; 880,2] ^{3,4}	821,0 [808,5; 850,2] ^{1,3}	860,6 [828,5; 887,6] ³
ХПР (n = 67)	до операции	980,1 [918,2; 998,8] ²⁻⁴	970,2 [952,6; 990,8] ^{2,3}	1042,4 [992,3; 1067,4] ^{2,3}	1014,4 [968,2; 1058,2] ²⁻⁴	1090,8 [1016,5; 1106,6] ²⁻⁴	1081,7 [1030,8; 1096,9] ²⁻⁴	1033,8 [985,5; 1090,8] ^{2,3}	1012,4 [970,1; 1060,6] ^{2,3}
	после операции	781,4 [750,4; 890,1] ⁴	770,3 [730,4; 790,8] ⁴	852,7 [798,4; 890,1]	820,7 [798,4; 845,9] ^{3,4}	888,2 [842,6; 890,6] ^{3,4}	868,9 [820,9; 891,2] ^{3,4}	837,7 [789,5; 888,7] ³	820,2 [786,1; 860,7] ³
ХТ (n = 56)	до операции	1051,9 [1019,8; 1098,0] ^{2,3}	1032,6 [963,7; 1065,9] ^{2,3}	1023,6 [1021,6; 1100,2] ^{2,3}	1056,8 [1021,6; 1100,2] ^{2,3}			1038,8 [1014,6; 1090,4] ^{2,3}	1034,2 [1003,4; 1082,3] ^{2,3}
	после операции	832,1 [803,1; 932,4]	823,4 [724,5; 868,7] ³	870,0 [823,0; 887,8] ³	838,8 [823,4; 845,8] ³			856,4 [822,2; 887,8] ³	834,5 [742,0; 868,7] ³
Контрольная (n = 120)		793,9 [731,9; 853,9]	765,0 [685,2; 831,9]	793,4 [739,4; 836,2]	748,8 [712,5; 801,6]	788,2 [731,5; 895,9]	769,6 [708,0; 819,4]	790,2 [735,3; 850,2] ¹	757,9 [708,2; 813,6]

¹ Достоверность различий по сравнению с другой гендерной группой, сопоставимой по возрасту.

² Достоверность различий показателей одной возрастной и гендерной группы до и после операции.

³ Достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

⁴ Достоверность различий по сравнению с другой возрастной группой, сопоставимой по полу.

рована достоверная разница концентраций этого показателя как до операции у мужчин ($p < 0,05$) и женщин ($p < 0,05$), так и после нее у представителей обоего пола разного возраста ($p < 0,05$). После операции отмечалась положительная динамика показателя (до нормальных значений) (табл. 2).

При анализе гендерных групп достоверной разницы показателей не выявлено ни в одной возрастной подгруппе с патологией как до, так и после операции, но обнаружена достоверная разница при анализе всех возрастных подгрупп в целом и контрольной группы ($p < 0,05$). Кроме того, установлена достоверная разница концентраций этого анализа при сравнении возрастных подгрупп между собой и у мужчин и женщин до и после операции. До операции достоверная разница концентраций цистатина С у мужчин зарегистрирована между возрастными подгруппами 18–31 и 32–45 лет ($p < 0,05$), 18–31 и 46–60 лет ($p < 0,05$), у женщин – между возрастными подгруппами

18–31 и 46–60 лет ($p < 0,05$), 32–45 и 46–60 лет ($p < 0,05$). После операции у мужчин и женщин имела место достоверная разница полученных результатов между теми же возрастными подгруппами ($p < 0,05$). При этом в более старших возрастных группах концентрация цистатина С в сыворотке крови больных ХПР превышала таковую в младших группах. При сравнении результатов до и после операции отмечались достоверная разница и положительная динамика во всех возрастных и гендерных подгруппах ($p < 0,05$), в том числе по всем возрастным группам в целом.

При сравнении показателей группы ХПР и контрольной группы наблюдалась достоверная разница концентраций цистатина С до операции в младших и средних возрастных подгруппах и у мужчин и женщин ($p < 0,05$). В средней возрастной подгруппе у женщин и в старших возрастных подгруппах выявлена достоверная разница результатов и у мужчин, и у женщин до и после операции ($p < 0,05$).

При анализе уровня цистатина С у больных ХГР зарегистрирована достоверная разница концентраций до операции (1061,0 [1021,7; 1097,2] нг/мл ($p < 0,05$)) и после нее (842,1 [812,0; 871,4] нг/мл ($p < 0,05$)) относительно уровня в контрольной группе (780,1 [713,8; 835,1] нг/мл).

При сравнении концентрации цистатина С в сыворотке крови у пациентов с ХГР и пациентов контрольной группы всех возрастных подгрупп в целом у мужчин и женщин выявлена достоверная разница показателя как до операции у мужчин ($p < 0,05$) и женщин ($p < 0,05$), так и после операции у представителей обоего пола ($p < 0,05$). После операции зафиксирована положительная динамика этого показателя.

При анализе гендерных подгрупп без учета возраста отмечалась достоверная разница результатов в контрольной группе ($p < 0,05$) и подгруппах до операции ($p < 0,05$) и после нее ($p < 0,05$), во всех возрастных подгруппах, в младшей возрастной подгруппе до операции



($p < 0,05$), в средней возрастной подгруппе после операции ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание достоверная разница показателей при анализе возрастных подгрупп между собой у женщин после операции в возрасте 18–31 и 32–45 лет ($p < 0,05$), 18–31 и 46–60 лет ($p < 0,05$), 32–45 и 46–60 лет ($p < 0,05$).

При сравнении с контрольной группой достоверная разница концентраций цистатина С до операции выявлена во всех возрастных подгруппах и у мужчин и женщин ($p < 0,05$), а после операции только у женщин средней и старшей возрастных подгрупп ($p < 0,05$).

Анализ показателей цистатина С у больных ХТ (без учета возраста и пола) показал наличие достоверной разницы концентраций до операции (1034,4 [1012,9; 1084,8] нг/мл ($p < 0,05$)) и после нее (835,6 [812,0; 871,4] нг/мл ($p < 0,05$)) по сравнению с контрольной группой (780,1 [788,8; 878,8] нг/мл).

При сравнении концентрации цистатина С в сыворотке крови у пациентов с ХТ и пациентов контрольной группы мужчин и женщин (без учета возраста) прослеживалась достоверная разница показателя как до операции у мужчин ($p < 0,05$) и женщин ($p < 0,05$), так и после операции у представителей обоего пола ($p < 0,05$). После операции выявлена положительная динамика этого показателя. При сравнении по полу и возрасту до-

стоверной разницы не зафиксировано ни в одной возрастной и гендерной подгруппе.

При сравнении результатов анализов до и после операции достоверная разница и положительная динамика имели место во всех возрастных и гендерных подгруппах ($p < 0,05$), в том числе при анализе всех возрастных групп в целом. Анализ группы больных ХТ и контрольной группы продемонстрировал наличие достоверной разницы концентраций цистатина С до операции во всех возрастных подгруппах у мужчин и женщин ($p < 0,05$), после операции ($p < 0,05$). Исключение составили женщины младшей возрастной подгруппы.

Проведенный корреляционный анализ выявил у больных с ХПР сильную положительную связь с возрастом концентраций цистатина С после лечения ($r = 0,7114$; $p = 0,000$). У больных группы ХТ обнаружена сильная положительная корреляционная связь уровня цистатина С ($r = 0,7873$; $p = 0,000$) и средняя положительная ГЦ ($r = 0,5624$; $p = 0,000$) с заболеванием. В группе больных с ХПР зафиксирована сильная положительная корреляционная связь заболевания с концентрациями ГЦ ($r = 0,8166$; $p = 0,000$) и цистатином С ($r = 0,7943$; $p = 0,000$), у больных групп ХГР – с ГЦ ($r = 0,7750$; $p = 0,000$) и цистатином С ($r = 0,8449$; $p = 0,000$).

Взаимосвязь между показателями цистатина С и ГЦ выявлена у больных группы ХПР, которая выражалась в сильной положительной корреляционной связи ($r = 0,7259$; $p = 0,000$), и у больных ХГР – положительной средней силы ($r = 0,6867$; $p = 0,000$).

Выводы

В исследовании установлены повышенные концентрации ГЦ и цистатина С у больных хроническими заболеваниями околоносовых пазух и небных миндалин, что может свидетельствовать о наличии у этой группы пациентов ЭД. В послеоперационном периоде наблюдалось снижение концентраций этих показателей до нормальных значений, но в некоторых подгруппах они превышали показатели в контрольной группе.

Проведенный корреляционный анализ выявил положительную связь уровней ГЦ и цистатина С с заболеваниями (ХТ, ХПР, ХГС). Следовательно, они могут служить биомаркерами ЭД при хроническом риносинусите и тонзиллите. Возможно, на уровень данных маркеров можно будет ориентироваться при спорных вопросах в отношении проведения тонзилэктомии при хроническом тонзиллите и коррекции ЭД при хроническом риносинусите с целью снижения риска возникновения рецидивов. ☺

Литература

1. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16. № 1 (61). С. 4–15.
2. Котюжинская С.Г., Уманский Д.А., Погулич Ю.В., Лиходед А.Н. Патогенетические особенности эндотелиальной дисфункции при нарушении системы гемостаза // Вестник Украинской медицинской стоматологической академии. 2018. Т. 18. № 3 (63). С. 320–323.
3. Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 17. № 2. С. 76–84.
4. Полонецкий О.Л., Полонецкий Л.З. Дисфункция эндотелия и атеросклероз // Медицинские новости. 2012. № 6. С. 6–11.
5. Макулова М.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе гестоза // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. LXIII. № 6. С. 44–54.
6. Конюх Е.А., Парамонова Н.С. Клинические особенности течения острого и хронического гломерулонефритов у детей с дисфункцией эндотелия // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2010. № 2. С. 149–151.
7. Маслянский А.Л., Звартау Н.Э., Колесова Е.П. и др. Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями // Артериальная гипертензия. 2015. Т. 21. № 2. С. 168–180.
8. Таглиери Н., Кениг В., Каски К. Цистатин С и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 10. С. 65–72.



9. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12. № 6. С. 733–742.
10. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д. Изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции in vitro // Гены & клетки. 2019. Т. XIV. № 1. С. 22–32.
11. Дорофиевко Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. № 68. С. 107–116.
12. Медицинская лабораторная диагностика. Программы и алгоритмы. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. / под ред. А.И. Карпищенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
13. Шевченко О.П. Гомоцистеин и его роль в клинической практике (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 11. С. 25–32.
14. Лебедеженкова М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8. № 4. С. 329–335.
15. Цыбииков М.Н., Лиханов И.Д., Целев В.П. и др. Содержание гомоцистеина в крови при неосложненном и осложненном остром аппендиците и хроническом парапроктите // Колопроктология. 2012. № 2 (40). С. 9–12.
16. Кулюцина Е.Р., Дружинина Т.А., Кривченкова Е.В. Распространенность предикторов сердечно-сосудистых заболеваний у здорового населения Пензенской области // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 2. С. 646–650.
17. Кулюцина Е.Р., Левашиова О.А., Денисова А.Г., Дружинина Т.А. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм генов фолатного обмена у здорового населения Пензенской области // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 2. С. 640–644.
18. Chen Y.F., Li P.L., Zou A.P. Effect of hyperhomocysteinemia on plasma or tissue adenosine levels and renal function // Circulation. 2002. Vol. 106. № 10. P. 1275–1281.
19. Оториноларингология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
20. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Неворотин А.И. и др. Гомоцистеин вызывает повреждения не только клубочкового, но и канальцевого отдела нефрона (экспериментальное исследование) // Нефрология. 2005. № 9 (3). С. 81–87.
21. Короленко Т.А. Цистатины – биологическая роль и нарушения в патологии // Вестник Российской АМН. 2008. № 4. С. 43–47.
22. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине // Нефрология. 2012. Т. 16. № 1. С. 22–39.
23. Бычкова М.В., Трусов Д.В., Починина Н.К., Кулюцина Е.Р. Информативность лабораторных показателей, определяемых по стандартам медицинской помощи у больных с хроническими синуситами и хроническими тонзиллитами // Вестник Тамбовского государственного университета. 2017. Т. 22. № 6. С. 1612–1620.
24. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. и др. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор – цистатин С // Нефрология. 2005. Т. 9. № 3. С. 16–27.
25. Duncan L., Heathcote J., Djurdjev O., Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? // Nephrol. Dial. Transplant. 2001. Vol. 16. № 5. P. 1042–1046.
26. Таглиери Н., Кениг В., Каски К. Цистатин С и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 10. С. 65–72.
27. Ребров А.П., Куклина А.Л. Цистатин С и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии // Клиническая нефрология. 2013. № 2. С. 19–24.

Homocysteine and Cystatin C as Highly Sensitive Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Rhinosinusitis and Chronic Tonsillitis

D.V. Trusov¹, M.V. Bychkova¹, Ye.R. Kulyutsina, PhD², N.K. Pochinina, PhD²

¹ Tambov City Clinical Hospital № 3

² PIFTPh – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia

Contact person: Dmitry V. Trusov, trudoc747@rambler.ru

Blood concentrations of cystatin C and homocysteine were analyzed in patients with chronic rhinosinusitis (n = 149) and chronic tonsillitis (n = 56) in order to diagnose endothelial dysfunction in this group of patients. A study conducted at the ENT Department of the Tambov City Clinical Hospital № 3 and PIFTPh – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia. The analysis, using highly sensitive standardized biomarkers, revealed increased indicators of these analytes in patients with pathology, compared with the control group. Cystatin C and homocysteine are indirect criteria for the diagnosis of endothelial dysfunction and can be performed in the laboratory of any multidisciplinary medical institution.

Key words: chronic rhinosinusitis, chronic tonsillitis, endothelial dysfunction, cystatin C, homocysteine



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Реклама

Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



Вопросы лечения заболеваний верхних дыхательных путей: актуальные подходы

В общей структуре патологии детского возраста ведущее место по-прежнему занимают болезни органов дыхания. Какое место в схеме лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей занимает Полиоксидоний? Рассмотрению данного вопроса были посвящены доклады ведущих российских экспертов, прозвучавшие в рамках IX Петербургского форума оториноларингологов России.



Профессор, д.м.н.
В.П. Вавилова

Гипертрофия аденоидов у детей

воспаления в полости носа, возникают осложнения, продолжаются частые простуды.

В когортном проспективном исследовании S.G. Byars и соавт. установлена связь отсроченного риска респираторных, аллергических и инфекционных заболеваний с удалением аденоидов и небных миндалин в детстве¹. В популяционном исследовании изучали большую когорту детей (1 189 061 ребенок), родившихся в Дании в период с 1979 по 1999 г. Исследование проводили с использованием национальных реестров до 2009 г. (период наблюдения за детьми – 10–30 лет). В частности, за указанный период 17 460 детей были подвергнуты аденоидэктомии, 11 830 – тонзиллоэктомии, 31 377 – аденотонзиллоэктомии. Аденоидэктомия и тонзиллоэктомия были определены как причины увеличения в два-три раза числа заболеваний верхних дыхательных путей. Кроме того, аденотонзиллоэктомия ассоциировалась с повышенным риском инфекционных и аллергических заболеваний. Ученые сделали вывод, что хирургическая операция – причина отсроченного риска респираторных, инфекционных и аллергических заболеваний. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что в случае принятия решения о про-

ведении тонзиллоэктомии или аденотонзиллоэктомии необходимо учитывать потенциальный отсроченный риск.

В справочнике Европейского респираторного общества (2013 г.) сказано, что у детей с хроническим тонзиллитом удаление миндалин (небных или глоточной) препятствует рецидиву тонзиллита, но не предотвращает повторное возникновение ангины².

Как показал метаанализ исследований, у детей с рецидивирующим тонзиллитом польза от адено- и тонзиллоэктомии незначительна: подобная процедура позволяет избежать лишь 0,6 эпизода боли в горле любого типа в течение первого года после операции по сравнению с хирургическим лечением. Качественных данных для определения эффектов хирургического вмешательства во втором и последующих годах после операции не получено³.

В 2012 г. профессорами В.П. Вавиловой и Т.И. Гаращенко был разработан протокол консервативного лечения заболеваний лимфоидно-глоточного кольца. Он включает элиминационную, антимикробную (местную, реже системную), противовоспалительную (топические глюкокортикостероиды (ГКС)) и противоаллергическую терапию, иммунокорректоры (Полиокси-

¹ Byars S.G., Stearns S.C., Boomsma J.J. Association of long-term risk of respiratory, allergic, and infectious diseases with removal of adenoids and tonsils in childhood // JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. 2018. Vol. 144. № 7. P. 594–603.

² ERS handbook of paediatric respiratory medicine, 2013.

³ Burton M.J., Glasziou P.P., Chong L.Y., Venekamp R.P. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 11. CD001802.



IX Петербургский форум оториноларингологов России

доний), вакцинацию и физические методы.

Почему выбор сделан в пользу препарата Полиоксидоний? Дело в том, что Полиоксидоний помимо иммуномодулирующего характеризуется детоксицирующим, антиоксидантным и умеренным противовоспалительным действием⁴. Препарат увеличивает резистентность организма к локальным и генерализованным инфекциям вирусной этиологии.

Уникальные свойства Полиоксидония позволяют значительно расширить границы его клинического применения. Препарат можно использовать в качестве профилактического средства при COVID-19. Профессор В.П. Вавилова перечислила основные факторы, способствующие этому:

- ✓ Полиоксидоний повышает экспрессию рецептора, способного распознать проникновение коронавируса в клетку, MDA5 (рецептор системы врожденного иммунитета распознает вирусные молекулы РНК), раннее распознавание позволяет сдерживать инфекцию и элиминировать ее до появления симптомов;
- ✓ стимулирует антителообразование;
- ✓ используется как адъювант в вакцине Гриппол плюс, позволяя выработать иммунный ответ на дозу антигена, в три раза меньшую, чем в других вакцинах;
- ✓ характеризуется профилактическим эффектом у пожилых пациентов и взрослых с хроническими заболеваниями, у детей с гипертрофией миндалин и часто болеющих детей (ЧБД).

Кроме того, Полиоксидоний демонстрирует защитное действие у медицинских сотрудников, работающих в «красной зоне».

Препарат Полиоксидоний был создан в 1990 г. профессором А.В. Некрасовым на базе Института иммуноло-

гии путем направленного химического синтеза. С 1996 г. препарат разрешен к применению в России, с 2004 г. – в ряде стран СНГ и Евросоюза. На основании данных 20-летнего мониторинга Полиоксидоний отнесен к препаратам с высоким профилем безопасности.

Полиоксидоний не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 цитохрома P450, поэтому совместим со многими лекарственными средствами – противовирусными, антигистаминными, цитостатическими, антибактериальными, антимикотическими, ГКС и др.

Важно, что Полиоксидоний не несет в себе чужеродной антигенной нагрузки, растительных компонентов и может применяться даже у пациентов с аллергией. Не случайно президиум Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) рекомендовал включение препарата в схемы лечения заболеваний, сопровождающихся развитием вторичных иммунодефицитных состояний. Он может назначаться без предварительного исследования иммунного статуса.

Эффективность Полиоксидония изучали в комплексном лечении детей с гистиоцитозом и лимфомой (Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва), при иерсиниозной инфекции (Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург), хроническом гингивите (Московский научно-исследовательский центр педиатрии и детской хирургии), патологии лимфоглоточного кольца (Кемеровская государственная медицинская академия, детская клиническая больница № 7).

Профессор В.П. Вавилова прокомментировала результаты собственного исследования эффективности

Полиоксидония при патологии лимфоглоточного кольца у детей⁵. Участники исследования были разделены на две группы. Первую группу составили 140 пациентов в возрасте 3–6 лет с хронической носоглоточной инфекцией, получавших Полиоксидоний интраназально в дозе 0,15 мг/кг/сут ежедневно в течение десяти дней. Во вторую группу вошли 43 школьника с хронической носоглоточной инфекцией, которым назначали симптоматическую терапию (деконгестанты, промывание носоглотки физраствором).

На фоне применения Полиоксидония отмечались активация неспецифических факторов защиты слизистых оболочек и улучшение состояния гуморального иммунитета, уменьшение размеров гипертрофированной глоточной миндалины, частоты и тяжести течения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Применение Полиоксидония способствовало нормализации микробного пейзажа носоглотки и элиминации бета-гемолитического стрептококка.

Следует отметить, что после местного применения Полиоксидония восстановление функциональной активности нейтрофилов слизистой оболочки верхних дыхательных путей (ВДП) сохраняется более двух месяцев, а повышение содержания иммуноглобулина (Ig) А – свыше 3,5 месяца.

Полиоксидоний назначают при остром фарингите, хроническом тонзиллите, фарингомикозе, отомикозе, аденоидите, остром и хроническом среднем отите⁶.

Недавно были опубликованы результаты исследования влияния Полиоксидония на противомикробную защиту слизистых оболочек при гипертрофии небных миндалин у детей и симптоматику заболевания⁷. Полиоксидоний оказывал

⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний.

⁵ Тарасов Н.И., Вавилова В.П., Караульнова Т.А., Чернюк О.С. Новые пути влияния на местные факторы защиты у детей с патологией лимфоглоточного кольца // Лечащий врач. 2011. № 6. С. 99–102.

⁶ Оториноларингология. Клинические рекомендации / под ред. В.Т. Пальчуна, А.И. Крюкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

⁷ Картова Е.П., Ганковская Л.В., Возгомент О.В. и др. Гипертрофия небных миндалин – возможные подходы в лечении // Вестник оториноларингологии. 2020. Т. 85. № 3. С. 57–63.



иммуномодулирующее действие на уровень экспрессии генов антимикробных пептидов бета-дефензинов HBD1 и HBD2, способствовал снижению частоты ОРВИ на 21% и выраженности нарушения носового дыхания. Доказано, что применение Полиоксидония в комплексном лечении гипертрофии небных миндалин эффективно и безопасно. Полиоксидоний выпускается в разных формах, не имеет вкуса и запаха. Препарат в форме лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и местного применения (3и6мг) используется интраназально и сублингвально: по 1–3 капли раствора в один носовой вход или под язык ежедневно в течение десяти дней у детей с шести месяцев для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний ВДП. Полиоксидоний в таблетках 12 мг применяется у детей с трех лет: детям 3–9 лет назначают по 1/2 таблетки два раза в день в течение семи дней, детям от десяти лет и взрослым – по одной таблетке два раза в день в течение семи дней. Полиоксидоний в форме суппозиторий 6 мг назначают детям с шести лет с интоксикацией и рвотой на фоне ОРВИ, рецидивами и хронической инфекцией ежедневно. Курс – десять суппозиторий.

Полиоксидоний включен в методические рекомендации по лечению ОРВИ и гриппа в период эпидемии COVID-19.

В 2017 г. завершилось европейское многоцентровое проспективное открытое исследование безопасности Полиоксидония у 502 взрослых пациентов (18–85 лет) в рутинной практике⁸. Улучшение состояния отмечалось у 90% пациентов. Высокий профиль безопасности препарата Полиоксидоний подтвержден у всех категорий пациентов.

В настоящее время Полиоксидоний представлен на сайте FDA (Food and Drug Administration).

По словам профессора В.П. Вавиловой, Полиоксидоний занимает важное место в алгоритме подготовки и проведения вакцинации против пневмококковой инфекции детей с хроническими заболеваниями носоглотки с помощью пневмококковой конъюгированной вакцины Превенар-13. Полиоксидоний назначали пациентам по 0,15 мг/кг интраназально один раз в день за десять дней до вакцинации. Установлено, что предвакцинальная подготовка Полиоксидонием с последующей вакцинацией вакциной Превенар-13 способствует достоверному снижению частоты острых средних отитов (-85%), хронического аденоидита (-52,9%) и хронического тонзилли-

та (-92,7%) через 12 месяцев после вакцинации. В итоге назначение Полиоксидония перед иммунизацией пневмококковой конъюгированной вакциной Превенар-13 к концу года ассоциировалось с отсутствием случаев внебольничных пневмоний, уменьшением гипертрофии носоглоточной миндалины со второй до первой степени у детей с хроническими заболеваниями носоглотки.

Профессор В.П. Вавилова представила данные собственного исследования эффективности топического ГКС мометазона фууроата при сочетанной терапии с антилейкотриеновым препаратом (монтелукастом) у пациентов с аллергическим ринитом и хроническим аденоидитом. Показано, что применение мометазона фууроата в сочетании с антилейкотриеновым препаратом в течение месяца способствует уменьшению гипертрофии глоточной миндалины у 2/3 детей с хроническим аденоидитом и аллергическим ринитом.

Резюмируя сказанное, профессор В.П. Вавилова подчеркнула, что предлагаемые способы консервативного лечения позволяют ускорить развитие клинической ремиссии хронического аденоидита, достигнуть уменьшения выраженности гипертрофии глоточной и небных миндалин и в большинстве случаев избежать хирургического лечения.



Профессор, д.м.н.
О.В. Карнеева

Новые возможности повышения качества жизни часто болеющих детей

По словам Ольги Витальевны КАРНЕЕВОЙ, д.м.н., профессора, заместителя директора по учебной и научной работе Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии, ОРВИ и гриппу, доля которых в структуре всех инфекционных заболеваний достигает 95%, представляют серьезную опасность для здоровья, особенно у детей, из-за высокого

риска развития осложнений в любые сроки от начала заболевания⁹. На фоне часто возникающих острых респираторных инфекций (ОРИ) нарушается морфофункциональное состояние растущего организма и создаются условия для раннего развития хронической патологии.

Следует отметить, что в каждой возрастной группе имеются дети, отличающиеся от сверстников

⁸ Pruzinec P., Chirun N., Sveikata A. The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia // Immunotherapy. 2018. Vol. 10. № 2. P. 131–137.

⁹ Williams B.G., Gouws E., Boschi-Pinto C. et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections // Lancet Infect. Dis. 2002. Vol. 2. № 1. P. 25–32.



IX Петербургский форум оториноларингологов России

более высоким уровнем респираторной заболеваемости. Речь идет о ЧБД. По данным Всемирной организации здравоохранения, группе ЧБД составляют дети, которые болеют до 18 раз в год.

Высокий уровень заболеваемости респираторными инфекциями у детей дошкольного возраста обусловлен рядом причин, среди которых наиболее значимыми считаются особенности иммунитета. Незрелость иммунных механизмов лежит в основе недостаточности мукозального иммунитета у детей. Незрелость иммунных механизмов проявляется в несовершенстве физико-химических свойств барьеров слизистых оболочек и кожи, сниженном синтезе секреторного IgA, незрелости фагоцитов, высокой супрессорной активности регуляторных Т-клеток. Кроме того, на большинство антигенов развивается первичный иммунный ответ с образованием IgM без формирования стойкой иммунной памяти. Недостаточность мукозального иммунитета ассоциируется с частыми заболеваниями ВДП и высоким риском развития аллергической патологии.

Инфекционные заболевания также усугубляют недостаточность иммунитета, поскольку многие вирусы поражают иммунокомпетентные клетки с соответствующими последствиями (нарушение эпителия респираторного тракта, уменьшение количества и функции Т-клеток, гиперактивация В-клеток и др.).

Респираторные вирусы, проникающие в слизистую оболочку ВДП, служат триггерами развития бронхоспазма, усиления выброса медиаторов воспаления. В то же время инфильтрация тканей при аллергическом воспалении эозинофилами и нейтрофилами приводит к активации межклеточных молекул адгезии (ICAM-1), являющихся рецептором для 90% риновирусов, используя

щих межклеточные молекулы адгезии для проникновения в эпителиальные клетки макроорганизма.

Частые респираторные инфекции у детей – фактор риска хронической патологии лимфоузлов. Дополнительным патологическим звеном гипертрофии миндалин у пациентов с ОРВИ считается гипоксия ткани, способствующая уменьшению эпителиального компонента слизистой оболочки и разрастанию соединительной ткани. Хроническое воспаление глоточной и небных миндалин сопровождается локальной иммуносупрессией, что приводит к частым респираторным инфекциям и гипертрофии миндалин.

Как осуществляется защита организма от респираторных инфекций? Макрофаги при контакте с патогеном синтезируют провоспалительные цитокины и хемокины, например интерлейкин 8. Под воздействием последнего к месту проникновения инфекции из сосудистого русла мигрируют нейтрофилы, которые осуществляют защитную функцию.

Сегодня выделяют три основных вида защитной стратегии нейтрофилов:

- фагоцитоз – поглощение патогена и его переваривание в фагосоме. При этом токсическое воздействие распространяется только на захваченный патоген, что приводит к быстрому разрешению воспаления;
- дегрануляцию – высвобождение протеолитических ферментов и антибактериальных пептидов во внеклеточное пространство, что характеризуется генерализацией воспалительного процесса;
- нетоз – формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ).

При нетозе нейтрофилы выбрасывают во внеклеточное пространство

сети, состоящие из ДНК, гистонов и содержимого секреторных гранул. Нейтрофильные ловушки способны захватывать бактерии, вирусы и другие патогены. Токсичные компоненты, содержащиеся в нейтрофильных ловушках, воздействуют не только на патогены, но и на собственные клетки организма. Уровень образования НВЛ коррелирует с тяжестью заболевания.

Формирование нейтрофильных ловушек негативно отражается на воспалительном процессе: усиливается выраженность симптомов воспаления ВДП, утяжеляется течение заболевания, возникает вероятность развития бактериальных осложнений. Между тем наиболее актуальными возбудителями респираторных инфекций способны ускользать от НВЛ. В связи с этим особый интерес представляет препарат Полиоксидоний, который продемонстрировал в исследовании *in vitro* способность достоверно ($p < 0,05$) подавлять образование НВЛ¹⁰.

Полиоксидоний (азоксимера бромид) обладает комплексным фармакологическим действием: иммуномодулирующим, детоксицирующим/антиоксидантным, противовоспалительным.

Применение Полиоксидония не ассоциируется с гиперактивацией иммунной системы, поэтому препарат может назначаться без предварительного исследования иммунного статуса у ЧБД в острой фазе воспаления, стадии ремиссии и в целях профилактики заболевания. Препарат модулирует синтез интерферона (усиливает его синтез в случае недостаточности), оказывая противовирусное воздействие. Он стимулирует эффективное антителообразование, в том числе у детей с иммунопатологией, помогая снизить частоту ОРИ, провести вакцинацию и аллергенспецифическую иммунотерапию¹¹.

¹⁰ Пинегин Б.В., Дагиль Ю.А., Воробьева Н.В., Пащенко М.В. Влияние азоксимера бромида на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек // РМЖ. 2019. Т. 27. № 1–2. С. 42–46.

¹¹ Харит С.М., Галустян А.Н. Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017. № 2. С. 55–61.



В рекомендациях РААКИ сказано, что включение Полиоксидония в схему комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний позволяет уменьшить количество назначений этиотропных и симптоматических препаратов и токсичность лечения. При острых заболеваниях его детоксицирующие свойства важны для ускорения регрессии признаков воспаления и купирования повышенной температуры. Препарат незаменим при хронических, вялотекущих, рецидивирующих заболеваниях вирусной, грибковой, бактериальной этиологии.

В исследовании профессора Б.В. Пинегина и соавт. (2010 г.) на фоне применения Полиоксидония отмечалось повышение фагоцитарного звена иммунитета¹². Полиоксидоний способствует созреванию дендритных клеток, увеличивает экспрессию маркеров созревания – ко-стимулирующих молекул CD80 и CD86, без которых невозможна продукция антител и клеток памяти. Препарат повышает продукцию интерферона гамма, активность Т-хелперов, продукцию иммуноглобулинов. Как следствие, эти изменения сопровождаются существенным улучшением клинической картины и снижением частоты рецидивов заболевания в три раза.

Кроме того, на фоне применения Полиоксидония достоверно уменьшается степень гипертрофии аденоидов¹³, в три раза снижается заболеваемость ОРВИ и гриппом у ЧБД¹⁴. Недавно завершилось многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности местного применения препарата Полиоксидоний у детей с ОРВИ¹⁵.

В исследовании участвовали 155 детей в возрасте от года до 12 лет с ОРВИ, сопровождавшейся явлениями ринита или риносинусита средней степени тяжести. Основную группу составили 76 детей, которые в составе комплексной терапии получали Полиоксидоний интраназально или сублингвально в течение восьми дней. В группу сравнения вошли 79 детей, которым назначали комплексную терапию и плацебо.

Согласно полученным результатам, в отличие от группы сравнения в основной группе местное применение Полиоксидония позволило статистически значимо уменьшить выраженность симптомов, таких как выделения из носа и заложенность носа, к пятому дню терапии. Добавление Полиоксидония к схеме комплексной терапии способствовало снижению тяжести течения инфекционно-воспалительного процесса, что подтверждено данными осмотра пациентов и более низ-

кими общими оценками по шкале симптомов на третий и пятый дни заболевания по сравнению с группой комплексной терапии и плацебо. Высокий профиль безопасности Полиоксидония подтвержден результатами 21 клинического исследования и 18 научно-исследовательских работ с участием свыше 2600 пациентов.

В формировании иммунологической защиты организма особую роль играет лимфоидная ткань глотки. Не случайно показания к хирургическому лечению заболеваний небных и глоточной миндалин сегодня значительно сужены. Приоритетными в педиатрической практике считаются профилактика и консервативное лечение. Как отметила в заключение О.В. Карнеева, возможности терапии ЧБД, предотвращения хронизации воспаления, гипертрофии лимфаденоидной ткани с помощью Полиоксидония делают это направление особенно актуальным.

Заключение

В настоящее время целесообразность применения высокомолекулярного иммуномодулятора с широким спектром фармакологического действия Полиоксидония в целях профилактики и лечения инфекционно-воспалительного процесса при ОРВИ и хронической патологии лимфо-глоточного кольца в детском возрасте не вызывает сомнений. Использование Полиоксидония в монорежиме или составе комплексного лечения позволяет в короткий срок добиться снижения выраженности интоксикационного синдрома и симптомов воспаления

ВДП. Препарат обеспечивает благоприятный исход обострения хронической патологии ЛОР-органов, улучшает показатели мукозального иммунитета, снижает частоту ОРВИ у ЧБД и улучшает качество их жизни. Применение Полиоксидония перед иммунизацией пневмококковой конъюгированной вакциной Превенар-13 повышает ее эффективность и переносимость. Уникальные свойства Полиоксидония позволяют значительно расширить границы его клинического применения и использовать как профилактическое средство для предотвращения ОРВИ и COVID-19.

¹² Пинегин Б.В., Варфоломеева М.И. Влияние иммуномодулятора на синтез интерферонов // Лечащий врач. 2010. № 10. С. 88–91.

¹³ Вавилова В.П. Применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфо-глоточного кольца // Иммунология. 2003. № 1. С. 43–46.

¹⁴ Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А., Сизякова Р.И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения Полиоксидония // Иммунология. 2005. № 4. С. 214–217.

¹⁵ Таращенко Т.И., Карнеева О.В., Тарасова Г.Д. и др. Влияние местного применения Полиоксидония на симптомы и характер течения острой респираторной вирусной инфекции у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования // Concilium Medicum. 2020. Т. 22. № 3. С. 80–86.

ПОЛИОКСИДОНИЙ®

При респираторных вирусных инфекциях



ПОЛИОКСИДОНИЙ® СПОСОБСТВУЕТ:

- Активации собственного иммунного ответа организма на борьбу с вирусами¹
- Увеличению резистентности организма в отношении вирусных, бактериальных и грибковых инфекций¹
- Уменьшению длительности и тяжести течения заболевания^{2,3}
- Укреплению иммунитета и снижению рисков повторного заражения⁴

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний®

² Меланичева Т.Г., Агафонов Е.В. Эффективность иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у часто болеющих детей. // Детские инфекции. – 2018. – 17 (4). – с. 38-43

³ Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромид в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований. Журнал инфектологии, Том 11, №4, 2019, с. 31-41

⁴ Харит С.М., Галустьян А.Н. Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы. Педиатрия (Поил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 2

 **Петровакс**

Реклама

Телефон: 8 495 730-75-45
www.polyoxidonium.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА.



Новые возможности контроля воспаления при аллергическом рините и полипозном риносинусите

В рамках IX Петербургского форума отоларингологов России состоялся симпозиум, посвященный новым возможностям контроля воспаления при аллергическом рините и полипозном риносинусите. В мероприятии приняли участие ведущие российские эксперты в области оториноларингологии и аллергологии. Они обсудили актуальные вопросы диагностики и лечения IgE-опосредованных заболеваний верхних дыхательных путей, современные аспекты фармакотерапии патологий ЛОР-органов с использованием генно-инженерных биологических препаратов.



Профессор, д.м.н.
О.В. Карнеева

Симпозиум открыла заместитель директора по науке и образованию Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии, д.м.н., профессор Ольга Витальевна КАРНЕЕВА. Она отметила, что ведение пациентов с аллергическим ринитом (АР) представляет собой междисциплинарную проблему. В новых клинических рекомендациях Ассоциации отоларингологов России по АР, подготовленных совместно с Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов, предусмотрен междисциплинарный

Аллергический ринит и полипозный риносинусит: нерешенные вопросы терапии

подход к выбору лечебно-диагностической тактики. К сожалению, взрослые и дети с АР долгое время не получают адекватного лечения. Как показывают результаты обследования 1000 больных АР, у 12% пациентов диагноз АР устанавливают в первый год заболевания, у 50% – в первые пять лет, в остальных случаях – через 9–30 лет после появления симптомов^{1,2}.

Основная причина гиподиагностики – сходная симптоматика многих острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), АР и полипозного риносинусита (ПРС), а также частые ОРВИ, особенно в детской популяции. Кроме того, имеют место недостаточность специализированной помощи и междисциплинарного подхода к лечению АР. Несмотря на то что в международных и отечественных публикациях и рекомендациях представлены схемы лечения тяжелых форм АР, тенденция к снижению числа пациентов с АР не прослеживается. В мире до 25% населения страда-

ет АР. В России каждый третий взрослый и каждый четвертый ребенок болеет АР.

Особую озабоченность вызывают пациенты с поллинозом. Как известно, поллиноз – сезонное аллергическое воспалительное заболевание, которое вызывается пыльцой растений, клинически проявляется в виде АР и конъюнктивита, иногда сопровождается развитием бронхиальной астмы (БА). Так, в средней полосе нашей страны сезон цветения начинается в апреле. Именно в этот период у многих пациентов развивается поллиноз. Его распространенность во многом определяется климатогеографическими факторами. В последние годы отмечается неуклонный рост поллиноза в России, что может быть связано с увеличением распространения сезонных аллергенов, например амброзии. Это растение теперь встречается и в средней полосе нашей страны.

Еще одна проблема – неконтролируемый АР. Треть пациентов с АР не достигают контроля симпто-

¹ Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

² Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет // Российский аллергологический журнал. 2008. № 6. С. 3–13.



Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

мов. Длительная назальная обструкция приводит к нарушению функций всех органов и систем, утяжеляет течение коморбидных заболеваний. У 20–40% пациентов с АР развивается БА, часто выявляются когнитивные расстройства, осложнения со стороны ЛОР-органов. Среди сопутствующих заболеваний и осложнений неконтролируемого АР в зависимости от возраста пациентов – нарушения сна, гипосмия, протрузия резцов, аномалии прикуса, полипоз носа³.

Отсутствие контроля АР обусловлено прежде всего поздней диагностикой, неадекватной терапией, низкой приверженностью пациентов лечению, некорректным применением лекарственных препаратов. Кроме того, на отсутствие контроля АР влияют связанные с болезнью экзогенные, эндогенные и генетические факторы⁴.

Выделяют фенотип тяжелого неконтролируемого АР, характеризующийся выраженной активностью иммуноглобулин (Ig) Е-опосредованного воспаления в слизистой оболочке верхних дыхательных путей. При тяжелом неконтролируемом АР эффект от применяемого максимального объема лекарственных препаратов отсутствует. Данный фенотип определяется у 6,7–10% пациентов с АР и требует новых терапевтических решений для достижения контроля воспаления^{5,6}.

Профессор О.В. Карнеева затронула тему хронического ПРС. Она отметила, что лечение ПРС представляет собой сложную междисциплинарную проблему. ПРС – фенотип хронического ри-

носинусита, характеризующегося ремоделированием слизистой оболочки и околоносовых пазух, формированием и рецидивирующим ростом полипов. В основе этого полиэтиологического хронического заболевания верхних дыхательных путей, значительно снижающего качество жизни пациентов, лежат сложные иммунные механизмы воспаления. В 2020 г. Европейское ринологическое общество (European Rhinologic Society) опубликовало обновленные рекомендации по лечению острого и хронического синусита и назальных полипов (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps, EPOS), в которых представлен актуальный подход к эндотипированию заболевания. У 80% пациентов с ПРС ведущую роль в патогенезе заболевания играет второй тип иммунного ответа (Th2), который определяет Т2-эндотип ПРС – тяжелое, рецидивирующее течение и ассоциацию с коморбидными заболеваниями. Для него характерна повышенная продукция системного и локального IgE, различных интерлейкинов (ИЛ), в частности ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-25, активация эозинофилов и тучных клеток. У 20–25% пациентов с ПРС выявляются специфические IgE к энтеротоксину золотистого стафилококка (SE-IgE), которые коррелируют с уровнем общего IgE и маркерами активации эозинофилов. При этом уровень SE-IgE – прогностический признак более тяжелого течения ПРС и сочетания с БА⁷. Благодаря расширению знаний об эндотипировании хроническо-

го риносинусита сегодня стало понятно, что при ПРС преобладают иммунное воспаление Th2-типа и высокие концентрации ИЛ-5, ИЛ-13, IgE⁸.

В настоящее время для пациентов с ПРС разработан алгоритм лечения. Первоочередными являются интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС). В отсутствие терапевтического ответа показан прием системных ГКС. Если на фоне ГКС-терапии не удается контролировать заболевание, пациентам проводят компьютерную томографию и решают вопрос о хирургическом лечении.

В ряде случаев неоднократные хирургические вмешательства, применение интраназальных ГКС не приводят к должному результату. Трудно поддающийся лечению хронический риносинусит определяется как ПРС у пациентов с тяжелым неконтролируемым течением заболевания, несмотря на применение адекватной консервативной терапии и/или хирургического вмешательства. Наличие у пациентов с ПРС трех и более постоянных симптомов (заложенность носа, ринорея/постназальный затек, боль в области лица/головная боль, снижение обоняния, нарушение сна, усталость и/или эндоскопическая картина изменений слизистой оболочки) свидетельствует о неконтролируемом ПРС. Потребность в системных ГКС и антибактериальных препаратах может служить дополнительным критерием оценки контроля заболевания.

Мировые эксперты все больше склоняются к консервативному лечению тяжелого ПРС. И это

³ Бодня О.С. Фенотипы ринита: дифференциальный диагноз // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 6. С. 50–63.

⁴ Hellings P.W., Fokkens W.J., Akdis C. et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? // Allergy. 2013. Vol. 68. № 1. P. 1–7.

⁵ Gani F., Lombardi C., Bonizzoni G. et al. The Characteristics of Severe Chronic Upper-Airway Disease (SCUAD) in patients with allergic rhinitis: a real-life multicenter cross-sectional Italian study // Int. Arch. Allergy Immunol. 2019. Vol. 178. № 4. P. 333–337.

⁶ Bousquet P.J., Bachert C., Canonica G.W. et al. Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and its impact on quality of life: a cluster randomized trial // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 3. P. 666–668.e5.

⁷ Bachert C., Zhang N., Cavalieri C. et al. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps // J. Allergy Clin. Immunol. 2020. Vol. 145. № 3. P. 725–739.

⁸ Tomassen P., Vandeplass G., Van Zele T. et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers // Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol. 137. № 5. P. 1449–1456.e4.



небезосновательно. Уже в конце XX в. была выдана первая лицензия на моноклональное антитело для терапевтического применения. Сегодня генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) стоят в авангарде лечения пациентов с тяжелым неконтролируемым полипозным риносинуситом. В 2003 г. стартовала эра ГИБП-терапии в аллергологии и пульмонологии: препарат омализумаб был одо-

брен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (US Food and Drug Administration) для лечения больных БА. ГИБП дупилумаб используется в оториноларингологии с 2019 г. ГИБП омализумаб одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency) в 2020 г. для терапии пациентов с тяжелым ПРС.

Подводя итог, профессор О.В. Карнеева подчеркнула, что тяжелые не контролируемые на стандартной терапии клинические фенотипы ПРС и АР требуют применения новых терапевтических подходов. У пациентов с тяжелым хроническим ПРС и АР, не достигающих контролируемого течения на фоне стандартных терапевтических схем, перспективной считается иммунобиологическая терапия.



Профессор, д.м.н.
Н.М. Ненаева

Заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор Наталья Михайловна НЕНАШЕВА остановилась на возможностях терапии тяжелого АР. Считается, что 10–15% пациентов с АР имеют тяжелую рефрактерную форму заболевания, демонстрируют плохой ответ на терапию интраназальными ГКС в комбинации с антигистаминными и антилейкотриеновыми препаратами. Нередко такие пациенты требуют назначения пероральных системных ГКС, что нежелательно с точки зрения безопасности последних. Вновом документе «Аллергический ринит и его влияние на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on

Тяжелый аллергический ринит: перспективы, изменения парадигмы лечения

Asthma, ARIA) отражены актуальные данные, причем полученные не только в рандомизированных клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике. По мнению экспертов, выбор фармакотерапии для пациентов с АР направлен на контроль заболевания и зависит от ряда факторов:

- ✓ выраженности и тяжести симптомов;
- ✓ мультиморбидности;
- ✓ возраста и предпочтений пациента;
- ✓ эффективности и безопасности лечения;
- ✓ скорости наступления эффекта терапии;
- ✓ текущей терапии;
- ✓ анамнестического ответа на лечение;
- ✓ влияния на сон и работоспособность;
- ✓ возможности самоведения;
- ✓ использования ресурсов.

Для достижения контроля над симптомами АР используется ступенчатая терапия⁹. Для оценки контроля АР разработано множество опросников, но в реальной жизни пациенту сложно ими пользоваться. Поэтому целесообразно использовать визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) – простой, удобный и валидизирован-

ный инструмент для мониторинга контроля симптомов АР. Пациенту предлагают представить линейку от 0 до 10 (0 – отсутствие симптомов, 10 – максимально выраженные симптомы) и оценить собственное состояние.

ВАШ была валидизирована как:

- хорошо контролируемый АР – ВАШ < 20 мм;
- частично контролируемый АР – ВАШ ≥ 20 мм, но менее 50 мм;
- неконтролируемый АР – ВАШ ≥ 50 мм.

Данная шкала была валидизирована и по критериям тяжести ARIA: легкий интермиттирующий ринит, умеренный/тяжелый интермиттирующий, легкий персистирующий, умеренный/тяжелый персистирующий ринит. Таким образом, шкала является инструментом, позволяющим понять истинную тяжесть АР и унифицировать подходы к терапии для конкретного пациента в реальной практике.

Алгоритм выбора фармакотерапии в зависимости от уровня контроля симптомов по ВАШ разработан для большинства пациентов с легким, средним и тяжелым АР. Но если у пациента с тяжелым АР (ВАШ > 5) на фоне традиционного лечения достичь контроля

⁹ Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence // J. Allergy Clin. Immunol. 2020. Vol. 145. № 1. P. 70–80.



Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

заболевания не удается, следует рассмотреть возможность проведения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) и направить больного к аллергологу.

Российские клинические рекомендации по-прежнему предлагают ступенчатый подход к терапии АР. Для достижения контроля предусмотрена четырехступенчатая терапия. Каждая ступень включает различные варианты фармакотерапии в зависимости от выраженности симптомов АР: увеличение объема терапии/переход на ступень вверх (step up) в отсутствие контроля симптомов АР и снижение объема терапии/переход на ступень вниз (step down) в случае достижения и поддержания контроля симптомов АР. На четвертой ступени при тяжелом течении АР или неэффективности предыдущих ступеней лечения рассматривают назначение пероральных ГКС и ГИБП омализумаба.

Омализумаб – гуманизированное моноклональное антитело, полученное на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающееся с IgE, который в избытке вырабатывается у пациентов с аллергическими заболеваниями, в частности АР. Омализумаб связывается со свободным IgE с формированием неактивных комплексов. Препарат назначают пациентам в возрасте шести лет и старше со среднетяжелой и тяжелой атопической БА и пациентам в возрасте 12 лет и старше с хронической идиопатической крапивницей, резистентной к терапии блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов. Препарат омализумаб (Ксолар®) зарегистрирован в РФ в 2007 г. Сегодня широко обсуждаются и другие потенциальные области его применения. В ближайшее время ожидается расширение показаний для омализумаба в отношении АР и хронического ПРС.

Эффективность омализумаба при аллергических заболеваниях подтверждается данными ис-

следований. При аллергическом ответе IgE связывается с высокоаффинными рецепторами тучных клеток. Запускается каскад воспалительных реакций, в которых посредниками выступают гистамин, лейкотриены и другие медиаторы и клетки воспаления. Повторное поступление аллергена, который связывается с высокоаффинными рецепторами IgE, приводит к активации тучной клетки и выбросу медиаторов воспаления, запускающих позднюю фазу аллергического ответа, для которой обязательно воздействие антигена. Формируется хроническое персистирующее эозинофильное воспаление, которое еще больше усугубляет симптомы у пациента с АР (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд в носу, нарушение носового дыхания и обоняния). Поскольку IgE является основным медиатором в патогенезе аллергических заболеваний, его можно считать главной мишенью лечения. Омализумаб предотвращает связывание IgE с его высокоаффинным специфическим рецептором на тучных клетках и тем самым препятствует формированию ответа на аллергенные стимулы. Таким образом, омализумаб влияет на все этапы аллергического воспаления.

К настоящему моменту накоплена обширная доказательная база по применению омализумаба при АР. Международная программа по изучению омализумаба при АР включает девять клинических исследований его эффективности и безопасности при АР, восемь клинических исследований, посвященных сезонному АР, в том числе одно с участием детей и два исследования повторного лечения. Одно исследование проводилось при круглогодичном АР. Данные об эффективности и безопасности омализумаба при АР охватывают примерно 2000 пациентов, 320 из которых получили лечение повторно.

На основании имеющейся доказательной базы омализумаб был зарегистрирован в Японии для лечения пациентов с АР. В этой стране отмечается высокая частота сенсibilизации к пыльце японского кедр. Период палинации начинается в конце февраля и продолжается до мая. Почти треть населения Японии страдает тяжелым поллинозом, который негативно отражается не только на качестве жизни, но и работоспособности.

Японские ученые провели плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности омализумаба при тяжелом сезонном АР, обусловленном пыльцой японского кедр и недостаточной контролируемой стандартной терапией. В исследование включались подростки и взрослые от 12 до 75 лет. В анамнезе участников исследования имели место диагностированные поллинозы к пыльце японского кедр в течение двух сезонов, неадекватно контролируемые симптомы более недели в прошедшем сезоне пыления, несмотря на прием интраназальных ГКС, антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов. Уровни сывороточного общего IgE составили от > 30 до < 1500 МЕ/мл. Пациентов разделили на группы. В основной группе дополнительно к стандартной фармакотерапии больные получали омализумаб. В группе плацебо назначали только стандартную терапию.

В группе омализумаба значительно снизился средний балл назальных симптомов в течение периода тяжелых симптомов по сравнению с группой плацебо. Выраженность каждого из трех симптомов (чихание, ринорея и заложенность носа) в течение этого периода были значимо ниже у пациентов, принимавших омализумаб.

Кроме того, омализумаб положительно влиял на снижение выраженности глазных симпто-



мов у пациентов с АР. Показано достоверное влияние терапии омализумабом на общий балл симптомов со стороны глаз, включая зуд и слезотечение. При тяжелом поллинозе, обусловленном сенсibilизацией к пыльце японского кедр, омализумаб, добавленный к схеме стандартной терапии, достоверно и клинически значимо снижал тяжесть назальных и глазных симптомов по сравнению с плацебо. В группе омализумаба также отмечалось улучшение качества жизни и повышение работоспособности. Препарат хорошо переносился пациентами. Профиль безопасности омализумаба соответствовал таковому в группе плацебо. Исследователи пришли к выводу, что терапия омализумабом способна оптимизировать общее ведение пациентов с тяжелым не контролируемым на стандартной терапии сезонным АР. По словам докладчика, в нашей стране наиболее актуальными пыльцевыми аллергенами считаются береза, злаки, луговые травы (тимофеевка) и амброзия. Амброзийный поллиноз характерен для южных территорий,

отличается продолжительным и тяжелым течением. По данным региональных экспертов, до 40% жителей Краснодарского и Ставропольского краев сенсibilизированы к пыльце амброзии. При этом у 40% пациентов формируется БА.

Данные многочисленных исследований подтверждают, что терапия омализумабом эффективна в достижении контроля заболевания при тяжелом АР, вызванном пыльцой березы, трав и амброзии. Проведен ряд исследований эффективности и безопасности терапии омализумабом у подростков и взрослых с круглогодичным АР, вызванным аллергенами клеща домашней пыли, эпидермальными аллергенами.

Установлено, что при круглогодичном АР омализумаб достоверно и клинически значимо облегчает тяжесть назальных симптомов, в том числе у пациентов, не ответивших ранее на АСИТ. Терапия омализумабом позволяет снизить объем экстренной терапии, улучшить контроль над симптомами и повысить качество жизни. Показатели общей оценки эффективности исследователями и пациентами в конце лечения

статистически значимы. Более 50% пациентов достигают полного контроля симптомов¹⁰.

Анализ двух систематических обзоров и метаанализов клинических исследований эффективности и безопасности омализумаба при АР свидетельствует о том, что терапия омализумабом эффективна у пациентов с тяжелым АР, приводит к контролю симптомов заболевания, уменьшает потребность в фармакотерапии. При этом переносимость и безопасность омализумаба не отличаются от таковых плацебо¹¹.

В заключение профессор Н.М. Ненашева отметила, что результаты клинических исследований по применению ГИБП омализумаба при АР подтверждают его стойкую эффективность в купировании симптомов АР независимо от вида аллергена, что согласуется с теоретическими представлениями о широте защитного патогенетического действия препарата (связывание свободного IgE). Терапия омализумабом, безусловно, призвана оптимизировать ведение пациентов с тяжелым сезонным и круглогодичным АР, способствовать достижению и удержанию контроля заболевания.



Профессор, д.м.н.
В.М. Свистушкин

Потенциал биологической терапии при полипозном риносинусите

По словам заведующего кафедрой оториноларингологии, директора Клиники болезней уха, горла и носа Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главного оториноларинголога Минздрава Центрального федерального округа России, д.м.н., профессора Валерия Михайловича СВИСТУШКИНА, вопрос лечения пациентов с тяжелым ПРС остается крайне актуаль-

ным в современной оториноларингологии. Среди основных проблем ведения пациентов с тяжелым ПРС – частое рецидивирование и хронизация патологического процесса после хирургического вмешательства, абсолютные противопоказания к операции или страх пациентов перед хирургическим вмешательством, недостаточная эффективность доступной противовоспалительной терапии. Кроме того, частые курсы или длительная

¹⁰ Chervinsky P, Casale T, Townley R. et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2003. Vol. 91. № 2. P. 160–167.

¹¹ Tsabouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani E. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2014. Vol. 2. № 3. P. 332–340.



Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

терапия системными ГКС сопряжены с повышением риска развития нежелательных явлений. В реальной практике у больных ПРС имеет место и стероидофобия.

Важнейшим механизмом развития и прогрессирования полипозного процесса является хроническое воспаление, что подтверждает приоритетное значение медикаментозной терапии ПРС. В патогенез воспаления при ПРС вовлечены различные типы клеток: клетки адаптивного (Т-клетки, В-клетки, плазматические, дендритные клетки) и врожденного иммунитета (эозинофилы, нейтрофилы, базофилы, тучные клетки, врожденные лимфоидные клетки), паренхиматозные (структурные) клетки (эпителиальные, эндотелиальные клетки, фибробласты). Хроническое воспаление приводит к ремоделированию слизистой оболочки носовой полости и околоносовых пазух с последующим формированием полипов.

Сегодня активно обсуждается роль эпителиальных клеток слизистой оболочки дыхательных путей при ПРС. Доказано, что эпителиальный слой дыхательных путей обеспечивает первую линию защиты от чужеродных антигенов и имеет решающее значение для поддержания гомеостаза слизистой оболочки. Основная функция эпителиального слоя – способность образовывать плотные соединения между клетками, создающими физический барьер для постоянных атак чужеродных антигенов. Эпителий верхних дыхательных путей выполняет иммунные функции.

Различают два эндотипа хронического ПРС. При первом эндотипе ведущую роль в развитии и поддержании хронического воспа-

ния играют эозинофилы, тучные клетки, тимусзависимые лимфоциты-хелперы второго типа (Th2). При этом в тканях назальных полипов повышено содержание IgE, ИЛ-5. Второй тип полипозного процесса характеризуется развитием хронического воспаления, обусловленного нейтрофилами, Th первого типа (Th1). При данном эндотипе в тканях полипа повышено содержание ИЛ-17А, ИЛ-22, интерферона гамма. Указанные клетки и медиаторы служат маркерами Т1- и Т3-иммунного ответа и определяют Т1- и Т3-эндотипы заболевания.

Докладчик подробно рассмотрел патогенез развития хронического воспаления при ПРС. Особую роль в формировании хронического воспаления при ПРС играет IgE. При ПРС IgE носит локальный, поликлональный характер и не зависит от atopического статуса. Локальный IgE обладает функциональной активностью. В конечном итоге это приводит к непрерывной активации тучных клеток и выбросу воспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 из тучных клеток и базофилов, что способствует поддержанию хронического воспаления¹². Без сомнения, важнейшими механизмами развития и прогрессирования ПРС являются воспалительная реакция и нарушение функции эпителиального барьера.

В последние годы все чаще звучит мнение, что в этиологии ПРС может иметь значение сенсibilизация к энтеротоксину золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) и другим бактериальным, грибковым антигенам.

У больных ПРС и БА уровень колонизации слизистой оболоч-

ки дыхательных путей *S. aureus* существенно выше, чем у здоровых лиц. Так, *S. aureus* был обнаружен в носу у 90% пациентов с полипозом носовой полости. Установлена его связь с сопутствующей БА¹³.

Золотистый стафилококк высвобождает энтеротоксины, которые действуют как суперантигены на лимфоциты и активируют повышенное образование локального IgE. В результате развивается эозинофильное воспаление. У пациентов с ПРС и сопутствующей БА наблюдаются высокие уровни локального IgE из-за более высокой скорости колонизации *S. aureus*, что обуславливает более тяжелую степень заболевания¹⁴.

Таким образом, в терапии пациентов с ПРС необходимо использовать препараты с многофакторным патогенетическим действием. В клинической практике лечения аллергических заболеваний прочно закрепились ГИБП, в частности омализумаб. Он успешно используется у пациентов со средней и тяжелой atopической БА. Рассматриваются возможности его применения у больных АР и ПРС.

Механизм действия омализумаба отличается от такового других ГИБП, например дупилумаба и бенрализумаба. Омализумаб связывает свободный IgE и тем самым уменьшает его взаимодействие с эффекторными клетками. Выброс активных провоспалительных ИЛ, обеспечивающих ремоделирование тканей, предотвращается.

Показано, что терапия омализумабом способствует существенному снижению размера назальных полипов у больных ПРС в течение

¹² Емельянов А.В., Ильина Н.И., Карнеева О.В. и др. Нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелым аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом. Возможности анти-IgE терапии // Российская оториноларингология. 2020. Т. 19. № 3 (106). С. 88–99.

¹³ Akdis C.A., Bachert C., Cingi C. et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // J. Allergy Clin. Immunol. 2013. Vol. 131. № 6. P. 1479–1490.

¹⁴ Verbruggen K., Van Cauwenberge P., Bachert C. Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis – and eventually nasal polyps? // Int. Arch. Allergy Immunol. 2009. Vol. 148. № 2. P. 87–98.



16 недель независимо от наличия или отсутствия аллергии¹⁵.

Особого внимания заслуживают результаты исследований III фазы POLYP-1 и POLYP-2 по оценке эффективности и безопасности анти-IgE-терапии у пациентов с ПРС. Пациентов с ПРС рандомизировали на две группы. Пациенты первой группы получали базисную терапию интраназальными ГКС и омализумаб подкожно один раз в две или четыре недели, пациенты второй – базисную терапию и плацебо. Лечение продолжалось 24 недели. Уже через четыре недели использования омализумаба отмечалась положительная динамика показателей шкал заложенности носа и размеров полипов носа. В группе сравнения картина практически не изменилась. На фоне терапии омализумабом достигнуто значимое уменьшение размера полипов и заложенности носа у пациентов с ПРС к 24-й неделе наблюдения.

Кроме того, достигнуты вторичные конечные точки. У пациентов, принимавших омализумаб, в отличие от пациентов, получавших плацебо, улучшились качество жизни, обоняние, снизилась выраженность назальных симптомов в течение 24 недель.

По сравнению с плацебо на фоне терапии омализумабом сократилась потребность в хирургическом вмешательстве и дополнительных препаратах. Среди пациентов с сопутствующей БА те, кто получал омализумаб, примерно в четыре раза чаще имели возможность достичь улучшения баллов по опроснику AQLQ по оценке качества жизни в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо.

Показатели безопасности терапии в исследуемых группах практически не отличались¹⁶.

Итак, по данным субанализа исследований POLYP-1 и POLYP-2,

в общей популяции улучшение показателей заложенности носа (NCS), уменьшения размера полипов (NPS) и повышения качества жизни по шкале SNOT-22 по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе было более значимым у тех, кто принимал омализумаб. При этом у пациентов с изолированными полипами и пациентов с ПРС и БА улучшение показателей было сходным.

Европейскими экспертами разработаны подходы к стратификации пациентов с ПРС на биологическую терапию. Показаниями для применения ГИБП считаются двусторонний ПРС у пациентов, перенесших эндоскопическую операцию или не подходящих для хирургического вмешательства, а также наличие трех критериев из перечисленных:

- доказанное Т2-воспаление;
- потребность в системных ГКС;
- существенное влияние заболевания на качество жизни;
- значительное снижение обоняния;
- диагноз коморбидной БА, требующей регулярного применения ингаляционных ГКС.

Профессор В.М. Свистушкин акцентировал внимание слушателей на тесте для оценки исхода болезни носа и околоносовых пазух (SNOT-22). Тест является эффективным способом определения показаний к использованию биологической терапии у больных ПРС. Опросник состоит из 22 пунктов. Для каждого пункта используется шкала от 0 до 5 баллов. Чем выше балл, тем серьезнее влияние болезни на состояние пациента. Если ранее шкалу SNOT-22 применяли в основном в клинических исследованиях, то сегодня благодаря компании «Новартис» появилась возможность использовать ее в реальной практике, в том числе для определения показаний к проведению биологической терапии

и оценки состояния пациента в динамике на фоне ГИБП-терапии.

В свою очередь оценку ответа на биологическую терапию у пациентов с ПРС проводят по пяти критериям: уменьшение размера назальных полипов, снижение потребности в системных ГКС, улучшение качества жизни, улучшение обоняния, уменьшение влияния сопутствующих заболеваний. Ответ на лечение оценивают через 16 недель терапии, затем через год лечения. Лечение прекращают, если нет ответа ни по одному критерию. Завершая выступление, профессор В.М. Свистушкин подчеркнул, что хроническое воспаление при ПРС – ключевая мишень для контроля. Локальный IgE и SE-IgE при ПРС приводят к непрерывной активации тучных клеток, выбросу воспалительных цитокинов, что способствует развитию и поддержанию хронического воспаления. Независимо от наличия или отсутствия БА симптоматическим пациентам с ПРС, не отвечающим на стандартные терапевтические подходы, целесообразно назначать иммунобиологическую терапию. Результаты регистрационных исследований подтверждают преимущество анти-IgE-препарата омализумаба у пациентов с рефрактерным к стандартной терапии ПРС¹².

Заключение

Препарат Ксолар® (омализумаб) демонстрирует хорошую переносимость и эффективность у пациентов с IgE-опосредованными заболеваниями. Омализумаб значительно уменьшает выраженность симптомов заболевания у пациентов с АР, ПРС, не отвечающих на стандартную терапию, снижает тяжесть течения болезни и потребность в других лекарственных средствах. ⁵⁵

¹⁵ Gevaert P, Calus L, Van Zele T. et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2013. Vol. 131. № 1. P. 110–116.e1.

¹⁶ Gevaert P, Omachi T.A., Corren J. et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials // J. Allergy Clin. Immunol. 2020. Vol. 146. № 3. P. 595–605.








Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества

-  **Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы
-  **Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону
-  **Собственная оборудованная видеостудия** в Москве
-  **Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников
-  **Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире
-  **Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**
-  **Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

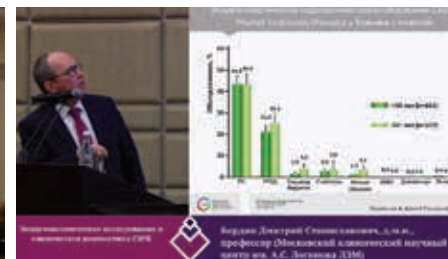


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





Хронический полипозный риносинусит: революция в подходах к терапии

В рамках сателлитного симпозиума, посвященного новым методам лечения хронического полипозного риносинусита, были подробно рассмотрены патогенез и особенности течения полипозного риносинусита, эффективность таргетного биологического препарата дупилумаб. Ведущие российские эксперты в области оториноларингологии, иммунологии и аллергологии наглядно продемонстрировали, что терапия дупилумабом способствует достижению контроля симптомов полипозного риносинусита, снижению размеров полипов и уменьшению частоты назначения курсов системных глюкокортикостероидов и хирургических вмешательств.



Профессор, д.м.н.
В.М. Свистушкин

Заведующий кафедрой оториноларингологии, директор Клиники болезней уха, горла и носа Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, главный оториноларинголог Минздрава Центрального федерального округа России, д.м.н., профессор Валерий Михайлович СВИСТУШКИН в начале своего выступления отметил, что приблизительно 20% пациентов с хроническим риносинуситом имеют полипы полости носа¹. При этом хронический риносинусит развивается из-за сохраняющегося воспаления и ремоделирования слизистой оболочки полости носа².

Возможности и ограничения хирургического лечения пациентов с неконтролируемым хроническим полипозным риносинуситом

До сих пор в общемировой практике не существует единой классификации тяжести симптомов хронического полипозного риносинусита (ПРС). В Европейском согласительном документе по риносинуситу и назальному полипозу (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS) для оценки степени тяжести ПРС рекомендуется использовать визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) (от одного до десяти баллов). Кроме того, в клинической практике специалисты ориентируются на рекомендации Европейского общества аллергологов и отоларингологов (ICAR) и оценивают степень влияния симптомов на качество жизни, полноту контроля симптомов на основании эндоскопических и рентгенологических данных³.

Отсутствие общепринятой классификации тяжести симптомов хронического ПРС влечет за собой отсутствие стандартов по ведению пациентов. Клиническое течение хронического ПРС сопровождается рецидивирующими симптомами, которые, несмотря на медикамен-

тозное и хирургическое лечение, часто сохраняются свыше 20 лет. Ведение пациентов с хроническим ПРС требует междисциплинарного подхода с участием врачей общей практики, аллергологов и отоларингологов. Лечение хронического ПРС направлено прежде всего на достижение и поддержание контроля заболевания. Основные долгосрочные задачи лечения хронического ПРС сводятся к улучшению носового дыхания, достижению контроля инфекционных осложнений, уменьшению назальных симптомов (снижение/потеря обоняния и др.), размера полипов полости носа и частоты назначения системных глюкокортикостероидов (ГКС)⁴.

Лечение хронического ПРС зависит от тяжести симптомов. Между тем медикаментозное лечение, равно как и хирургическое, не всегда приводит к контролю заболевания. У пациентов с хроническим ПРС, получивших лечение, отмечается высокий риск рецидивов⁴. Это связано с разными факторами, в том числе с недостаточным пониманием патогенеза заболевания.

¹ Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 // Rhinology. 2020. Vol. 58. Suppl. S29. P. 1–464.

² Tomassen P., Van Zele T., Zhang N. et al. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis // Proc. Am. Thorac. Soc. 2011. Vol. 8. № 1. P. 115–120.

³ Rizk H.G., Ferguson B.J. Categorizing nasal polyps by severity and controller therapy // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2012. Vol. 138. № 9. P. 846–853.

⁴ Lam K., Kern R.C., Luong A. Is there a future for biologics in the management of chronic rhinosinusitis? // Int. Forum Allergy Rhinol. 2016. Vol. 6. № 9. P. 935–942.



Сателлитный симпозиум компании «Санofi»

Сегодня широко обсуждается влияние сопутствующих заболеваний, обусловленных воспалением второго типа (Т2), у пациентов с хроническим ПРС. В исследованиях показано, что тяжесть хронического ПРС усугубляется на фоне сопутствующих воспалительных заболеваний, в основе которых лежит Т2-воспаление. Так, продолжительность назальных симптомов у пациентов с хроническим ПРС на фоне сопутствующей бронхиальной астмы (БА) выше, чем у пациентов без БА⁵.

Кроме того, доказано, что частота рецидивов полипов носа после хирургического вмешательства увеличивается при наличии сопутствующих заболеваний, в основе которых лежит Т2-воспаление. Среди пациентов с хроническим ПРС и БА, индуцированным респираторным заболеванием, в основе которых лежит Т2-воспаление, наблюдаются более высокая распространенность и частота рецидивов полипов носа после хирургического вмешательства, а также более значительное бремя терапии^{6,7}.

По словам профессора В.М. Свистушкина, доступное на сегодняшний день медикаментозное лечение тяжелого хронического ПРС не обеспечивает удовлетворительного облегчения симптомов или долгосрочного контроля заболевания.

В схему консервативного лечения хронического ПРС включены средства орошения слизистой оболочки полости носа, интраназаль-

ные ГКС, пероральные ГКС (короткий курс), антибактериальные препараты. Однако, несмотря на доказанную эффективность терапии, ее положительный эффект у пациентов с хроническим ПРС неустойчив. Сказанное, в частности, относится к системным ГКС. На фоне терапии снижается выраженность симптомов ПРС, таких как стекание слизи в носоглотку, потеря обоняния, заложенность носа, ринорея, выраженность полипоза. Но в течение месяца после окончания терапии выраженность симптомов хронического ПРС возрастает⁸.

Терапия короткими курсами системных ГКС нередко сопровождается нежелательными явлениями. Речь, в частности, идет о нарушении сна, гипергликемии, тошноте, изменении настроения⁹. Среди нежелательных явлений выделяют также остеопороз, артериальную гипертензию, ожирение, переломы, катаракту и др.¹⁰

Таким образом, прием системных ГКС ассоциируется с тяжелым бременем с точки зрения безопасности, их долгосрочное применение не рекомендуется.

Операция на околоносовых пазухах не устраняет основной патологический процесс Т2-воспаления. Нередко вскоре после операции симптомы возобновляются. Спустя шесть месяцев после эндоскопического хирургического вмешательства потеря обоняния/вкуса и обструкция полости носа/заложенность со-

храняются у большинства пациентов с хроническим ПРС¹¹. При этом каждый четвертый пациент с оперативным вмешательством в анамнезе подвергается в среднем четырем операциям¹². Вместе с тем у большинства пациентов контроль заболевания не достигается ни после первой, ни после повторной эндоскопической операции¹³.

Таким образом, повторные операции на околоносовых пазухах приводятся более чем у половины пациентов с тяжелым хроническим риносинуситом и у большинства из них заболевание остается неконтролируемым. Тяжелая форма хронического ПРС прямо и косвенно влияет на экономику, увеличивая прямые и непрямые затраты.

Современная стратегия лечения хронического ПРС не обеспечивает удовлетворительного облегчения симптомов и долгосрочного контроля заболевания, сопряжена с высокой частотой рецидивов заболевания. Схема лечения, рекомендуемая пациентам с хроническим ПРС с рецидивом после оперативного вмешательства, даже на фоне приема интраназальных ГКС, ограничивается повторной операцией, назначением коротких курсов системных ГКС или антибиотиков.

В заключение профессор В.М. Свистушкин констатировал: «Без сомнения, лечение должно быть направлено на местные и системные механизмы хронического ПРС».

⁵ Staikūniene J., Vaitkus S., Japertiene L.M., Ryskiene S. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers // *Medicina (Kaunas)*. 2008. Vol. 44. № 4. P. 257–265.

⁶ Bassiouni A., Wormald P.J. Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence // *Laryngoscope*. 2013. Vol. 123. № 1. P. 36–41.

⁷ Stevens W.W., Peters A.T., Hirsch A.G. et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Vol. 5. № 4. P. 1061–1070.

⁸ Van Zele T., Gevaert P., Holtappels G. et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125. № 5. P. 1069–1076.

⁹ Rudmik L., Soler Z.M. Medical therapies for adult chronic sinusitis: a systematic review // *JAMA*. 2015. Vol. 314. № 9. P. 926–939.

¹⁰ Sullivan P.W., Ghushchyan V.H., Globe G., Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patient // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol. 141. № 1. P. 110–116.

¹¹ DeConde A.S., Mace J.C., Alt J.A. et al. Investigation of change in cardinal symptoms of chronic rhinosinusitis after surgical or ongoing medical management // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2015. Vol. 5. № 1. P. 36–45.

¹² Khan A., Vandeplass G., Huynh T.M.T. et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN) rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps // *Rhinology*. 2019. Vol. 57. № 1. P. 32–42.

¹³ DeConde A.S., Mace J.C., Levy J.M. et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis // *Laryngoscope*. 2017. Vol. 127. № 3. P. 550–555.



Профессор, д.м.н.
С.В. Рязанцев

Как отметил заместитель директора по научно-координационной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи, главный внештатный оториноларинголог по Северо-Западному федеральному округу, д.м.н., профессор Сергей Валентинович РЯЗАНЦЕВ, несмотря на то что пандемия коронавируса внесла коррективы в обсуждение новых международных регламентирующих документов, обновленные рекомендации 2020 г. по лечению острого и хронического синусита и назальных полипов (EPOS-2020) у детей, взрослых и пациентов с сопутствующими заболеваниями опубликованы. Они представляют огромный интерес для практикующих врачей.

Как уже упоминалось, T2-воспаление – важный компонент патогенеза атопического дерматита, БА, хронического ПРС и других воспалительных заболеваний.

Хронический ПРС характеризуется значительным бременем сопутствующих заболеваний. Часто хронический ПРС сопровождается БА. Сопутствующие заболевания, вызванные T2-воспалением, ассоциируются с увеличением тяжести хронического ПРС, дополнительным негативным влиянием на качество жизни и риск повторного возникновения назальных полипов после хирургического вмешательства. Персистирующие симптомы ПРС

Клинические рекомендации EPOS-2020: на все ли вопросы есть ответы?

сопряжены с нарушением сна, усталостью, снижением трудоспособности. Как следствие, ухудшается качество жизни пациентов. Заболевание сопровождается потерей обоняния и вкусовой чувствительности. Неудачные попытки достичь долгосрочного контроля заболевания, частое применение системных ГКС, рецидивы полипоза повышают риск утяжеления воспалительного процесса и общего ухудшения здоровья больного. Как показывают результаты исследований, у 35% пациентов с хроническим ПРС в течение шести месяцев после операции возникает рецидив полипоза¹³.

Итак, хронический ПРС характеризуется воспалением слизистой оболочки носа и околоносовых пазух и проявляется следующими симптомами в течение 12 недель и более: затруднением носового дыхания, выделениями из носа/стеканием слизи в носоглотку. Иногда имеют место снижение или изменение обоняния/вкусовой чувствительности, боль, ощущение давления/переполнения в области лица. При наличии двух из указанных симптомов с эндоскопическими признаками и/или изменений на компьютерной томограмме устанавливают диагноз хронического ПРС¹.

В EPOS-2020 представлены критерии оценки клинического контроля у пациентов с хроническим ПРС. Оценка клинического контроля за последний месяц позволяет выделить контролируемый, частично контролируемый, неконтролируемый процесс ПРС. За основу берутся такие симптомы, как заложенность носа, ринорея, постназальный затек, боль в области лица, снижение/потеря обоняния, нарушение сна или усталость, риноскопия и применение неотложной терапии в последние шесть месяцев. Оценка проводится по ВАШ.

Согласно новым рекомендациям EPOS-2020, алгоритм ведения пациентов с диффузным хроническим риносинуситом предусматривает прежде всего определение первичности или вторичности воспалительного процесса. При первичном диффузном хроническом риносинусите назначают надлежащую медикаментозную терапию: назальные ГКС (капли/спрей/промывание), промывание носовых ходов солевыми растворами, другие средства, в частности системные ГКС.

Если на фоне 6–12-недельной терапии улучшения не наблюдается, необходимо провести дополнительное обследование – компьютерную томографию (КТ), кожно-аллергическое тестирование. Следует также оценить приверженность пациента лечению.

Кровотечение, образование корок, сильная боль, вовлечение в процесс других органов могут свидетельствовать о вторичном диффузном хроническом риносинусите, например при васкулите и иммунных нарушениях. В этом случае рекомендуется провести серологическое исследование, рассмотреть возможность выполнения биопсии, КТ-сканирования, привлечь соответствующего специалиста для лечения основного заболевания.

При наличии тревожных симптомов, таких как перiorбитальный отек/эритема, смещение глазного яблока, двоение в глазах, офтальмоплегия, отек в области лба, сепсис, менингит, кровотечение, лечащий врач должен проанализировать тактику ведения больного риносинуситом.

Эксперты выделяют два эндотипа диффузного хронического риносинусита: T2- и не-T2-эндотип. При эндотипе, не связанном с T2-воспалением, пациенты, как правило, жалуются на выделения из носа, боль в области лица, реже на БА и атопию. При риноскопии



Сателлитный симпозиум компании «Санofi»

обнаруживаются признаки гнойного воспаления. При хроническом риносинусите Т2-эндотипа пациенты предъявляют жалобы на потерю обоняния, нарушение носового дыхания, заложенность носа. Нередко встречается сопутствующая БА и атопия, при риноскопии выявляют полипы, в мазке – эозинофилию.

В рекомендации EPOS-2020 представлена стратегия выбора лечения пациентов с хроническим риносинуситом. Из-за низкого качества доказательств эксперты не могут с уверенностью сказать, влияет ли использование короткого курса антибиотиков на исходы лечения пациентов с хроническим риносинуситом, в том числе с обострениями заболевания (уровень доказательности 1В (-)). Сказанное относится и к длительному лечению антибиотиками при хроническом риносинусите, особенно в аспекте потенциально повышенного риска сердечно-сосудистых событий для ряда макролидов (уровень доказательности 1А (-)). Следовательно, антибиотики применяются только короткими курсами и исключительно при полипно-гнойном риносинусите. Кроме того, в отличие от хронического гнойного синусита при полипозе местная антибактериальная терапия не имеет преимуществ перед системной.

Проанализирована роль назальных ГКС в схеме лечения пациентов с хроническим риносинуситом. Доказано, что эти препараты влияют на назальные симптомы и улучшение качества жизни, предотвращают рецидив полипоза, на фоне их применения уменьшаются размеры полипов (уровень доказательности 1А). Основываясь на результатах исследований, руководящая группа EPOS-2020 считает целесообразным назначение назальных ГКС при хроническом риносинусите, но не может рекомендовать более

высокие дозы или определенные методы доставки препаратов.

По мнению экспертов, один-два курса системных ГКС в год – полезное дополнение к лечению назальными ГКС у пациентов с частично контролируемым или неконтролируемым заболеванием. Короткий курс системных ГКС в послеоперационном периоде не влияет на качество жизни. При лечении системными ГКС могут развиваться серьезные побочные эффекты (уровень доказательности 1А).

Назначение антигистаминных препаратов (АГП) больным ПРС имеет уровень доказательности 1В. Только в одном исследовании сообщалось о влиянии АГП на часть пациентов с аллергией и ПРС. Качество доказательств при сравнении АГП с плацебо было очень низким. Сделать заключение о влиянии регулярного назначения АГП пациентам с хроническим риносинуситом не представляется возможным, поскольку недостаточно доказательств.

Применение антилейкотриеновых препаратов, хорошо зарекомендовавших себя при аллергическом рините, при ПРС также остается под сомнением (уровень доказательности 1В (-)).

В EPOS-2020 предложено не использовать назальные деконгестанты при хронических риносинуситах (уровень доказательности 1В). При сильной заложенности носа можно рассмотреть вопрос о временном добавлении деконгестанта к назальным ГКС.

Что касается промывания полости носа солевыми растворами, руководящая группа EPOS-2020 рекомендует использовать физиологический изотонический раствор, но без ожидания системного эффекта (уровень доказательности 1А).

Докладчик подробно остановился на рекомендациях EPOS-2020 по использованию биологических

препаратов пациентами с хроническим ПРС. Биологические препараты назначают при наличии двустороннего назального полипоза пациентам, перенесшим эндоскопическое хирургическое вмешательство на околоносовых пазухах по поводу удаления полипов носа. При этом для назначения биологических препаратов требуется наличие трех критериев из перечисленных ниже:

- признаки Т2-воспаления;
- потребность в системных ГКС или противопоказания для их назначения;
- значительное нарушение качества жизни;
- существенное ослабление обоняния, вплоть до полной аносмии;
- сопутствующая БА.

Критериями оценки ответа на терапию биологическими препаратами являются:

- уменьшение размеров полипов носа;
- снижение потребности в системных ГКС;
- повышение качества жизни;
- улучшение обоняния;
- уменьшение влияния сопутствующих заболеваний.

На междисциплинарном заседании экспертного совета, состоявшемся в рамках Европейского форума по исследованиям и образованию в области аллергии и заболеваний дыхательных путей (EUFOREA) в 2019 г., были рассмотрены вопросы применения биологических препаратов для оказания медицинской помощи пациентам с хроническим ПРС с сопутствующей БА и без нее¹⁴. По мнению экспертов, показанием для назначения биологической терапии пациентам с хроническим ПРС является двусторонний ПРС. Критериями для назначения такой терапии служат:

- проявления Т2-воспаления;
- потребность в терапии системными ГКС на протяжении последних двух лет;

¹⁴ Fokkens W.J., Lund V., Bachert C. et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma // Allergy. 2019. Vol. 74. № 12. P. 2312–2319.



- существенное снижение качества жизни;
- значительное ухудшение обоняния;
- сопутствующая БА.

Пациентам с хирургическим лечением в анамнезе назначают биологическую терапию при наличии трех из этих критериев, без предшествующего хирургического лечения ПРС – при наличии четырех из перечисленных критериев.

Существует несколько стратегий долгосрочного лечения пациентов с хроническим ПРС. Но любая стратегия предусматривает прежде всего оценку ситуа-

ции и индивидуальный подход: что лучше для конкретного пациента – биологическая терапия или хирургическое лечение. Оценить ситуацию позволяют следующие факторы: уровень тяжести, снижение контроля заболевания, коморбидные заболевания, наличие Т2-воспаления, предыдущий опыт и результаты стандартной терапии. Если рассматривается хирургическое лечение, назначают эндоскопическое хирургическое вмешательство на околоносовых пазухах (ESS) для удаления полипов или проводят хирургическое лечение под прикрытием биологической терапии¹⁵.

В свою очередь при назначении биологической терапии скрупулезно анализируют показания и противопоказания к назначению определенных препаратов. Кроме того, биологическая терапия должна назначаться индивидуально, с учетом краткосрочных и долгосрочных ожиданий, последствий и потенциальных побочных эффектов¹⁶.

Таким образом, современный подход к ведению пациентов с хроническим ПРС подразумевает обоснованный выбор метода лечения, характеризующегося максимальной доказательной базой и направленного на основные звенья патогенеза заболевания.



Профессор, д.м.н.
О.М. Курбачева

Заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «Государственный научный центр Институт иммунологии» ФМБА России, д.м.н., профессор Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА рассказала о лечении хронического ПРС с позиции иммунолога-аллерголога. Она отметила, что в развитии Т2-воспаления участвуют практически все клетки иммунной системы. При этом задействуются лимфоциты, клетки врожденного иммунитета, тучные клетки, базофилы, эозинофилы. Эти клетки синтезируют основные цитокины второго типа и участвуют в форми-

Иммунопатогенез хронического полипозного риносинусита и реальная клиническая практика: пациент с неконтролируемым хроническим полипозным риносинуситом

ровании Т2-воспаления, которое на сегодняшний день трактуют как основу развития ПРС.

Главными цитокинами, участвующими в развитии, поддержании и дальнейшем формировании симптомов при Т2-воспалении, являются интерлейкины (ИЛ) 4, 13 и 5. Причем ИЛ-4 и ИЛ-13 – ключевые цитокины воспаления.

Как известно, Т2-воспаление носит системный характер и лежит в основе патофизиологического механизма развития ряда воспалительных заболеваний, таких как БА, эозинофильная хроническая обструктивная болезнь легких, эозинофильный эзофагит, атопический дерматит, аллергический ринит и ПРС.

В настоящее время разработаны инновационные лекарственные средства, способные прицельно воздействовать на Т2-воспаление. Один из представителей таргетных биологических препаратов – дупилумаб. Он продемонстрировал эффективность у пациентов с БА и атопическим дерматитом.

Дупилумаб – человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, которое специфически связывается с общей для рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13 альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4. Дупилумаб – единственный биологический препарат, обеспечивающий двойное подавление сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13. Как известно, ИЛ-4 и ИЛ-13 играют ключевую роль в процессе ремоделирования, приводящего к образованию полипов при хроническом ПРС. При этом ПРС принципиально отличается от аллергического ринита прежде всего накоплением фибрина и избыточным образованием фиброзной ткани. При ПРС ИЛ-4 и ИЛ-13 способствуют ремоделированию тканей и образованию полипов носа за счет альтернативной активации макрофагов в макрофаги второго типа (M2) и подавления деградации фибрина. Фибрин может удерживать белки плазмы крови и способствовать развитию отека, ремоделированию ткани и образованию

¹⁵ Bachert C., Marple B., Hosemann W. et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: pathology and possible therapeutic implications // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2020. Vol. 8. № 5. P. 1514–1519.

¹⁶ Bachert C., Zhang N., Hellings P.W., Bousquet J. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2018. Vol. 141. № 5. P. 1543–1551.



Сателлитный симпозиум компании «Санofi»

псевдокист^{17, 18}. Поэтому сегодня трактовать формирование ПРС исключительно как дефект барьера, который в дальнейшем активирует и привлекает иммунные клетки и вызывает воспаление, приводящее к отеку тканей, неправомерно. В подобной ситуации наблюдается сочетанная патофизиология ремоделирования тканей и образования полипов.

Взаимодействие ИЛ-13 и ИЛ-4 с альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4 способствует активации этих клеток и экспрессии T2-цитокинов, хемокинов, активации дополнительных воспалительных путей, патофизиологическим эффектам второго типа и, как следствие, возникновению клинических симптомов. Для БА это обструкция бронхов, снижение функции легких, удушье, чувство стеснения в грудной клетке, хрипы, кашель. В свою очередь ПРС сопровождается затруднением носового дыхания, снижением обоняния, разрастанием полипозной ткани полости носа. Общие патофизиологические механизмы развития воспаления обуславливают частоту сопутствующего поражения верхних и нижних дыхательных путей.

Таким образом, ИЛ-4 и ИЛ-13 служат основными мишенями терапии БА и ПРС, связанными с T2-иммунным ответом. Дупилумаб ингибирует передачу сигнала ИЛ-4 через рецептор первого типа и передачу сигнала ИЛ-4 и ИЛ-13 через рецептор второго типа.

Уникальность дупилумаба в том, что это единственное на сегодняшний день полностью человеческое моноклональное антитело, используемое при аллергических и иммуноопосредованных заболеваниях. Поскольку дупилумаб ингибирует сигнальные пути ИЛ-4 и ИЛ-13,

участвующих в T2-воспалении, блокируются дополнительная активность В-лимфоцитов, избыточная активность фибробластов, привлечение других эффекторных клеток, в первую очередь эозинофилов, в зону воспаления при различных патологических процессах. В ряде клинических исследований доказана эффективность дупилумаба при ПРС. В двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях SINUS-24 и SINUS-52 были задействованы центры из разных стран, в том числе из России. В исследовании SINUS-24 принимали участие 276 пациентов из 67 центров из 13 стран, в SINUS-52 – 448 пациентов из 117 центров из 14 стран¹⁹.

Основными критериями включения в исследования были взрослые пациенты с тяжелым хроническим ПРС, которые получали терапию системными ГКС в течение предыдущих двух лет, либо пациенты с непереносимостью системных ГКС или противопоказанием к их назначению, а также пациенты, которым проводилось хирургическое вмешательство по поводу полипов носа. Пациентов разделили на группы. В исследовании SINUS-24 пациенты первой группы получали дупилумаб 300 мг один раз в две недели, пациенты второй – плацебо. При этом всем пациентам в вводном периоде и в течение всего периода лечения и последующего наблюдения разрешали использовать мометазона фуруат в виде назального спрея. Лечебный период составил 24 недели. Впоследствии за пациентами наблюдали на протяжении длительного периода.

В исследовании SINUS-52 были сформированы две лечебные группы. Пациенты первой группы получали дупилумаб 300 мг один раз в две недели, пациенты второй – ду-

пилумаб сначала в дозе 300 мг один раз в две недели, затем в дозе 300 мг один раз в четыре недели. В группе сравнения назначали плацебо. Во всех группах дополнительно использовали мометазона фуруат в виде назального спрея. Исследование продолжалось 52 недели, период наблюдения составил 12 недель.

Анализ данных исследований показал, что к 24-й неделе пациенты с тяжелым хроническим ПРС, получавшие дупилумаб 300 мг каждые две недели подкожно в сочетании с интраназальными ГКС, достигли статистически значимого улучшения по всем первичным и вторичным конечным точкам, включая уменьшение выраженности заложенности носа, размера полипов и улучшение обоняния. При оценке по эндоскопической шкале NPS размер полипов уменьшился уже на четвертой неделе лечения дупилумабом, а к восьмой неделе достиг статистически значимой разницы в обоих исследованиях (SINUS-24 и SINUS-52). Уменьшение полипозной ткани продолжалось в течение всего периода наблюдения.

Аналогичная картина наблюдалась в отношении показателя заложенности носа. В результате лечения в группе дупилумаба уже на четвертой неделе у пациентов с тяжелым хроническим ПРС имело место устойчивое уменьшение заложенности носа. В течение всего лечебного периода этот процесс контролировался и прогрессивно улучшался. Кроме того, в отличие от плацебо на фоне применения дупилумаба улучшилась пневматизация придаточных пазух носа по шкале Лунд – Маккея для КТ по сравнению с исходным к 24-й и 52-й неделям лечения.

По данным исследования SINUS-52, применение дупилумаба спрово-

¹⁷ Van Dyken S.J., Locksley R.M. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease // Annu. Rev. Immunol. 2013. Vol. 31. P. 317–343.

¹⁸ Takabayashi T., Kato A., Peters A.T. et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol. 187. № 1. P. 49–57.

¹⁹ Bachert C., Han J.K., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials // Lancet. 2019. Vol. 394. № 10209. P. 1638–1650.



ждалось снижением доли пациентов, которым требовалась терапия системными ГКС или хирургическое удаление полипов полости носа, на 74,6%. В группе плацебо этот показатель составил 89,4%.

Разность скорректированных средних значений оценки UPSIT (тест определения запахов университета Пенсильвании) по сравнению с исходным уровнем также принципиально отличалась в группе дупилумаба и группе плацебо. В основной группе эффект наступал уже через две недели после первой инъекции дупилумаба.

У пациентов с БА, участвовавших в исследовании SINUS-52, к 24-й неделе терапии препаратом дупилумаб также улучшился показатель объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) независимо от исходного уровня эозинофилов. При этом улучшение показателя ОФВ₁ наблюдалось уже на четвертой неделе лечения дупилумабом. Кроме того, по данным опросника для оценки контроля БА (АСQ-6), на фоне лечения дупилумабом у пациентов с сопутствующей БА улучшался контроль заболевания. Таким образом, дупилумаб оказывал системный эффект в отношении воспалительного процесса при хроническом ПРС и БА. Обобщенные результаты клинических исследований продемонстрировали благоприятный профиль безопасности дупилумаба. Возникавшие на фоне его применения нежелательные явления не отличались от таковых в группе плацебо. В большинстве случаев реакция в виде покраснения, эритемы отмечалась при первом введении препарата с последующей регрессией и не приводила к отказу от терапии. Дупилумаб продемонстрировал хорошую переносимость. У пациентов с тяжелым хроническим ПРС препарат улучшал исходы заболевания по основному показателю (заложенность носа, размер полипов, обоняние), снижал объем и частоту назначения курсов системных ГКС и повторных хирургических операций,

а также способствовал контролю сопутствующей БА.

Профессор О.М. Курбачева представила клинический случай пациента с БА и ПРС. Пациент 52 лет страдает БА в течение 30 лет. БА манифестировала с приема нестероидного противовоспалительного препарата. Через три года после дебюта БА диагностирован ПРС. Пациент шесть раз подвергался хирургическим вмешательствам в полости носа (полипотомия). Разрастание полипов было так велико, что привело к деформации лицевого скелета. Пациент получал лечение по поводу БА: будесонид/формотерол 160/4,5 мкг две дозы два раза в день, мометазона фуруат 50 мкг две дозы два раза в день, преднизолон 10 мг ежедневно. При этом терапия системными ГКС на постоянной основе не приводила к какому-либо изменению с точки зрения полипозного процесса.

30 июня 2020 г. был назначен дупилумаб 300 мг подкожно каждые две недели. Увеличение функциональных возможностей легких, отмечавшееся через две недели после первой инъекции дупилумаба (ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких), сохранялось в течение всего периода наблюдения (десять недель). Суррогатный маркер проходимости бронхов – пиковая скорость выдоха, которая до лечения составляла 65%, спустя две недели достигла искомого 100%. На фоне лечения дупилумабом наблюдались наиболее выраженные изменения со стороны симптомов

ПРС. На третий день после начала терапии пациент заметил отсутствие распирающего и напряженного в носу. Через неделю в связи с улучшением состояния очередная хирургическая операция в полости носа была отменена. На 11-й день после первой инъекции дупилумаба носовое дыхание начало восстанавливаться. В дальнейшем имели место положительная динамика в отношении симптомов ПРС, прогрессирующее улучшение носового дыхания, снижение выраженности гипертрофии слизистой оболочки носовых пазух и деформации лицевого скелета. В настоящее время, спустя десять недель от начала лечения дупилумабом, продолжается купирование клинических проявлений хронического ПРС, что позволяет говорить о значительном повышении качества жизни пациента.

В заключение профессор О.М. Курбачева подчеркнула, что лечение дупилумабом приводит к снижению выраженности назального полипоза, назальной обструкции, улучшению обоняния и сокращению потребности в системных ГКС или хирургическом вмешательстве у пациентов с тяжелым хроническим ПРС.

Дупилумаб зарегистрирован в нашей стране не только для лечения среднетяжелой и тяжелой БА у пациентов старше 12 лет в качестве дополнительной поддерживающей терапии, пациентов с шестилетнего возраста с atopическим дерматитом, но и для дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим ПРС.

Заключение

Результатом программы международных клинических исследований стала регистрация дупилумаба для лечения тяжелого хронического ПРС в США в июне 2019 г., Европе – в сентябре 2019 г., России – 17 июля 2020 г.

Согласно данным клинических исследований, препарат дупилумаб снижает выраженность симпто-

мов тяжелой формы хронического ПРС, риск хирургического вмешательства и частоту применения системных ГКС.

Дупилумаб (Дупиксент®) может применяться для эффективного и безопасного лечения T2-ассоциированных иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, таких как БА, atopический дерматит, хронический ПРС. ☺

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



Эффективные решения нестандартных задач при респираторных инфекциях

По оценкам, на долю гнойных заболеваний в структуре общей патологии ЛОР-органов приходится от 68 до 89%. Эксперты представили данные о наиболее распространенных возбудителях гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, рассмотрели вопросы рациональной антибактериальной терапии с учетом чувствительности к ней основных патогенов.

Клинико-микробиологические особенности гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов

По словам Александра Владимировича ГУРОВА, д.м.н., профессора кафедры оториноларингологии лечебного факультета и кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, проблема гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов не утрачивает актуальности из-за высокой распространенности данной патологии в оториноларингологической практике и опасности развития гнойных осложнений. Не случайно именно в оториноларингологии было сформировано учение об очаговой инфекции, в основе которого лежит локальный инфекционный процесс и реакции на него в отдаленных органах и системах. Современная концепция бактериального воспаления подразумевает наличие микроорганизма-возбудителя с патогенными свойствами. При этом патофизиологической основой гнойно-воспалительных процессов являются биологические свойства самих возбудителей. Таким образом, свойства микрофлоры влияют на характер течения воспаления, что наравне с состоянием макроорганизма определяет характер и тяжесть процесса.

К основным возбудителям гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов относят прежде всего *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, высеваемые у большинства пациентов. Картина гнойно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, вызываемых данными возбудителями, имеет свои особенности, поскольку биологические свойства этих двух микроорганизмов радикально отличаются. Пневмококковая инфекция часто встречается при острой гнойной патологии ЛОР-органов, сопровождается повышением температуры тела, интоксикацией, наличием гнойного экссудата в очаге поражения. Основным фактором патогенности пневмококков является токсин пневмолизин, блокирующий фагоцитарные функции и обуславливающий воспалительные изменения слизистой оболочки полости носа, околоносовых пазух и полости среднего уха. В начале 2000-х гг. именно пневмококк занимал лидирующую позицию среди основных возбудителей острых гнойно-воспалительных инфекций ЛОР-органов. Это продолжалось до 2018 г., когда гемофильная палочка также вышла на первое место по частоте встречаемости и заняла равнозначную с пневмококком

позицию¹. По мнению докладчика, именно с этим связан патоморфоз острых гнойно-воспалительных процессов, наблюдаемый сегодня в клинической практике. Дело в том, что гемофильная палочка не продуцирует экзотоксин. Ее патогенность обусловлена эндотоксином, выделяемым при разрушении бактериальных клеток. Попадая на мерцательный эпителий, он оказывает прямое цитотоксическое воздействие и изменяет структуру эпителия. Инфекция, вызванная *H. influenzae*, часто имеет субклинические формы, характеризуется рецидивирующим течением и развитием осложнений. Кроме того, гемофильная палочка обладает способностью к продуцированию бета-лактамаз, чем и обусловлена устойчивость к ряду бета-лактамовых антибиотиков. Не следует забывать и о таком важном возбудителе гнойной патологии ЛОР-органов, как *S. pyogenes*, или бета-гемолитический стрептококк серогруппы А (БГСА). В основе патогенеза стрептококковой инфекции лежит антигенная структура самого возбудителя, а также вырабатываемые им экзотоксины – стрептолизины О и S. При этом стрептолизин S действует непосредственно в очаге поражения, стрептолизин О воздействует на организм в целом, вызывая массивную сенсибилизацию и опосредуя развитие иммунокомплексной патологии.

¹ Крюков А.И., Царякин Г.Ю., Колбанова И.Г., Шурно В.И. Носогубная киста в практике оториноларинголога // Вестник оториноларингологии. 2016. Т. 81. № 5. С. 77–80.



Сателлитный симпозиум компании «Алкалоид»

Спектр микроорганизмов, вызывающих хронические заболевания верхних дыхательных путей, чрезвычайно разнообразен. Он представлен различными видами стрептококков и стафилококков, энтеробактериями, синегнойной палочкой, *H. influenzae*, нейссериями, грибами и др. Спектр возбудителей носит, как правило, смешанный характер, чаще выделяют микробные ассоциации.

Значительную роль в этиологии воспаления слизистой оболочки придаточных пазух носа играют анаэробные бактерии. Именно облигатно-анаэробные микроорганизмы с биологическими свойствами формируют характер патологических изменений слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи. Наличие ассоциаций грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов способствует развитию смешанной формы хронического воспаления при одонтогенном синусите. Длительный, стойкий характер персистенции бактерий связывают с наличием микробных биопленок на поверхности слизистых оболочек. В организме человека все бактерии существуют преимущественно в составе биопленок, изолированных от окружающей среды оболочкой, с образованием матрикса, наличием межбактериальных контактов, взаимодействий и дифференциальных признаков у корпорации клеток, образующих биопленку².

К сожалению, одна из ведущих причин хронизации и частого рецидивирования гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов – устойчивость возбудителей инфекции, в частности пневмококков и гемофильной палочки,

к большинству применяемых антимикробных средств, что существенно усложняет задачу их полной эрадикации.

Безусловно, залогом благоприятного исхода острого гнойного воспаления и профилактики хронического течения заболеваний служит рациональная антибактериальная терапия, проводимая с учетом предполагаемого возбудителя и его антибиотикорезистентности.

Широкое распространение в оториноларингологии получили препараты пенициллинового ряда, цефалоспорины, макролиды и фторхинолоны.

Между тем на современном этапе клиническое применение пенициллинов ограничено высоким уровнем циркулирующих штаммов и развитием аллергической реакции.

Согласно клиническим рекомендациям Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, цефалоспорины являются вторыми после аминопенициллинов препаратами выбора, обеспечивающими хороший клинический результат. Следует отметить, что цефалоспорины третьего поколения более активны по сравнению с представителями первого и второго поколений в отношении грамотрицательной флоры – *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, представителей рода *Enterobacteriaceae*. Кроме того, цефалоспорины третьего поколения высокоэффективны в отношении грамположительных бактерий, в том числе *S. pneumoniae*, БГСА.

Мишенью для цефалоспоринов служат пенициллинсвязывающие белки – транспептидазы прокари-

отических клеток, обуславливающие процесс поперечного сшивания гетерополимерных цепей пептидогликана, считающегося важнейшим структурным компонентом клеточной стенки прокариот. Вследствие инактивации транспептидаз становится невозможной сборка полноценной клеточной стенки, и клетка лизируется под избыточным осмотическим давлением цитоплазмы. Таким образом, цефалоспорины оказывают быстрое бактерицидное действие, которое связано с нарушением синтеза клеточной стенки бактерий.

Цефалоспорины третьего поколения при назначении с пенициллинами характеризуются низким риском развития перекрестной аллергии. Так, вероятность перекрестной гиперреактивности между пенициллинами и молекулами цефалоспоринов третьего поколения менее 2%, а между пенициллинами и молекулой цефиксима – менее 0,5%. Замещающая боковая цепь в 7-й позиции обеспечивает цефиксиму высокую стабильность к бета-лактамазам широкого спектра действия грамотрицательных бактерий.

Цефиксим считается первым пероральным цефалоспорином третьего поколения, который был синтезирован в 1987 г. и в настоящее время используется более чем в 80 странах мира. Он является активным веществом препарата Панцеф®. Препарат Панцеф® (цефиксим) характеризуется высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Чувствительность *S. pneumoniae* к цефиксиму составляет 93,2%, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* – 100%³⁻⁵.

² Тец В.В., Тец Г.В. Микробные биопленки и проблемы антибиотикотерапии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. № 4. С. 60–64.

³ 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) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010. Т. 12. № 4. С. 329–341.

⁴ Jansen W.T.M., Verel A., Beitsma M. et al. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae* // J. Antimicrob. Chemother. 2006. Vol. 58. № 4. P. 873–877.

⁵ Harrison C.J., Woods C., Stout G. et al. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics // J. Antimicrob. Chemother. 2009. Vol. 63. № 3. P. 511–519.



Международное исследование The Alexander Project, в котором принимала участие и наша страна, продемонстрировало, что чувствительность 161 российского изолята пневмококков к цефиксиму составляет 93,8%, а чувствительность 143 изолятов гемофильной палочки и 874 изолятов *M. catarrhalis* к цефиксиму – 100%⁶. Доказано, что бета-лактамазо-негативные амоксициллинрезистентные штаммы гемофильной палочки устойчивы к амоксициллина клавуланату, цефаклору и цефуроксиму. В то же время все типы гемофильных патогенов, циркулирующих на нашей планете, подпадают под действие цефиксима. Следовательно, Панцеф® (цефиксим) активен в отношении всех штаммов гемофильной палочки. Панцеф® характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с защищенными аминопенициллинами. Частота нежелательных явлений (рвота, диарея) на фоне приема цефиксима в два-три раза ниже, чем при использовании амоксициллина клавуланата. Как известно, эффективность лечения во многом зависит от комплаенса пациента. Несомненно, однократный прием препарата Панцеф® обеспечивает лучший комплаенс по сравнению с двух- и трехкратным приемом амоксициллина клавуланата. К преимуществу препарата безусловно относится возможность применения при беременности и в период лактации. У цефиксима не выявлено тератогенного и эмбриотоксического эффектов. Использование цефиксима во время беременности не увеличивает риск развития врожденных аномалий, концентрации препарата в грудном молоке не являются клинически значимыми для ново-

рожденных, находящихся на грудном вскармливании.

Препарат Панцеф® выпускается в разных формах. Стандартные упаковки содержат Панцеф® в форме таблеток 400 мг № 6 и в форме суспензии 32 мг (60 мл), уникальные упаковки – Панцеф® в форме таблеток 400 мг № 10 и в форме суспензии 53 мг (100 мл). Появилась и новая упаковка – Панцеф® в форме таблеток 400 мг № 7. По словам докладчика, наличие разных форм выпуска препарата, адаптированных для взрослых и детей, способствует его широкому применению в оториноларингологии.

Клиническое применение препаратов группы макролидов в оториноларингологии подверглось существенному пересмотру вследствие резистентности к ним основных патогенов. Прежде всего это касается азитромицина, прирост резистентности к которому только за последний год в столице составил 3,8%. Не случайно макролиды из-за их низкой активности в отношении ведущих возбудителей (пневмококк, гемофильная палочка) считаются лишь альтернативными препаратами выбора в случае IgE-опосредованных реакций непереносимости бета-лактамов. Азитромицин и вовсе не рекомендован к применению.

Фторхинолоны считаются препаратами выбора при неэффективности предыдущей антибиотикотерапии, поражениях с высоким риском развития осложнений, анаэробных инфекциях, хронических и рецидивирующих процессах, полисинусите. Группа фторхинолонов неоднородна и представлена препаратами четырех поколений. Поистине революционными признаны фторхинолоны четвертого поколения (моксифлоксацин, гемифлоксацин), которые демон-

стрируют высокую активность в отношении пенициллинрезистентных и полирезистентных пневмококков, атипичных микроорганизмов и широкого спектра анаэробов. Из-за высокой активности в отношении возбудителей респираторных инфекций и анаэробов они получили название респираторных антианаэробных фторхинолонов.

К представителям фторхинолонов четвертого поколения относится препарат Кимокс®, содержащий в качестве активного вещества моксифлоксацин. Бактерицидное действие моксифлоксацина обусловлено блокированием двух ферментов со строго определенными функциями одновременно – ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Их ингибирование приводит к нарушению процессов репликации, репарации и транскрипции ДНК микробной клетки и, как следствие, к гибели микробных клеток^{7,8}.

Моксифлоксацин активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий и атипичных бактерий (*Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp.), а также бактерий, резистентных к бета-лактамам и макролидным антибиотикам. Активность моксифлоксацина *in vitro* в отношении ключевых патогенов *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* выше, чем у пенициллина, амоксициллина, амоксициллина клавуланата, цефуроксима, кларитромицина, азитромицина и других фторхинолонов, а также остается высокой в случае их резистентности к бета-лактамам, макролидам, тетрациклам и триметоприм-сульфаметоксазолу.

⁶ Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents // J. Antimicrob. Chemother. 2003. Vol. 52. № 2. P. 229–246.

⁷ Drlica K. Mechanism of fluoroquinolone action // Curr. Opin. Microbiol. 1999. Vol. 2. № 5. P. 504–508.

⁸ Hwang D.G. Fluoroquinolone resistance in ophthalmology and the potential role for newer ophthalmic fluoroquinolones // Surv. Ophthalmol. 2004. Vol. 49. Suppl. 2. P. S79–S83.



Сателлитный симпозиум компании «Алкалоид»

Условием эффективности фторхинолонов является показатель минимальной подавляющей концентрации (МПК): чем он ниже, тем выше активность препарата в отношении значимых микроорганизмов. Моксифлоксацин имеет преимущество перед ципрофлоксацином и левофлоксацином по показателю МПК – 0,25 мг/л против 2 и 1 мг/л соответственно.

В исследованиях сравнивали скорость бактерицидного действия моксифлоксацина и левофлоксацина в отношении пневмококка, гемофильной палочки⁹. Показано, что моксифлоксацин обладает более быстрой и выраженной бактерицидной эффективностью по сравнению с левофлоксацином: на фоне терапии моксифлоксацином через два часа погибает 99,9% пневмококковых бактерий, через три часа – 99,9% бактерий гемофильной палочки.

На протяжении почти 20 лет клинического применения резистентность к моксифлоксацину остается крайне низкой, поэтому и доза препарата стабильна. В то же время доза левофлоксацина

на протяжении последних 15 лет постоянно увеличивается¹⁰.

Моксифлоксацин быстро проникает в ткани (дыхательной системы, мочеполовой системы и др.), избирательно накапливаясь в них: концентрация препарата в ткани синусов даже в отсутствие воспаления в несколько раз превышает концентрацию препарата в плазме, а концентрация внутри макрофагов в 8–12 раз выше плазменной.

Препарат Кимокс[®] можно применять независимо от приема пищи. Кимокс[®] на 60% метаболизируется в печени, не задействуя систему цитохрома P450, что снижает вероятность лекарственного взаимодействия. Кроме того, 40% выводится через почки и желудочно-кишечный тракт в неизменном виде и в виде неактивных метаболитов.

Результаты постмаркетинговых исследований с участием свыше 92 000 пациентов, метаанализ клинического применения с участием 15 000 пациентов, данные реальной клинической практики, согласно которым более 100 млн пациентов уже получали лечение

моксифлоксацином, подтверждают хороший профиль безопасности препарата Кимокс[®]^{11, 12}.

Доказано, что моксифлоксацин характеризуется минимальной гепатотоксичностью по сравнению с другими фторхинолонами и антибиотиками иных групп. На фоне применения моксифлоксацина не увеличивается риск клинически значимых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, что подтверждает его низкую кардиотоксичность по сравнению с другими антимикробными препаратами¹³.

Завершая выступление, профессор А.В. Гуров напомнил высказывание Эрика Ходжинса о том, что чудодейственное лекарство – это любое лекарство, которое действует так, как указано на этикетке. «Препараты Панцеф[®] и Кимокс[®] демонстрируют все свойства, обозначенные в инструкции. Это именно те молекулы, которые при правильном подходе позволяют достичь очень хорошего результата в условиях оториноларингологической практики», – резюмировал А.В. Гуров.

Риносинуситы. Современные подходы к старой проблеме

По словам Нины Александровны МИРОШНИЧЕНКО, д.м.н., профессора кафедры оториноларингологии Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, входными воротами для острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) служит слизи-

стая оболочка верхних дыхательных путей. К особенностям ОРВИ можно отнести активную мутацию вирусов, их способность вырабатывать резистентность к ряду препаратов. Зачастую лечение проводится при неуточненном возбудителе или микст-инфекции. Риносинусит по-прежнему остается одним из распространенных за-

болеваний. Согласно Европейскому согласительному документу по риносинуситу и назальным полипам (EPOS) 2020 г., риносинусит подразделяют на острый вирусный (длительность симптомов менее десяти дней), острый поствирусный (усиление симптомов после пяти дней или сохранение симптомов более десяти дней, но менее 12 недель), острый бактериальный и хронический (длительность – 12 недель и более)¹⁴.

⁹ Lister P.D., Sanders C.C. Pharmacodynamics of moxifloxacin, levofloxacin and sparfloxacin against Streptococcus pneumoniae // J. Antimicrob. Chemother. 2001. Vol. 47. № 6. P. 811–818.

¹⁰ Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Мирошниченко Н.А. и др. 15-летний опыт применения моксифлоксацина при лечении больных бактериальным риносинуситом // Вестник оториноларингологии. 2015. Т. 80. № 3. С. 75–79.

¹¹ Tulkens P.M., Arvis P., Kruesmann F. et al. Moxifloxacin safety: an analysis of 14 years of clinical data // Drugs RD. 2012. Vol. 12. № 2. P. 71–100.

¹² Burkhardt O., Welte T. 10 years' experience with the pneumococcal quinolone moxifloxacin // Exp. Rev. Anti. Infect. Ther. 2009. Vol. 7. № 6. P. 645–668.

¹³ Van Bambeke F., Tulkens P.M. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes // Drug. Saf. 2009. Vol. 32. № 5. P. 359–378.

¹⁴ Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 // Rhinology. 2020. Vol. 58. Suppl. S29. P. 1–464.



Хронический риносинусит схож с острым, воспаление длится более трех месяцев, однако симптоматика неярко выражена. Использование адекватной комплексной терапии при гнойном риносинусите позволяет не только добиться эрадикации возбудителя, но и в ряде случаев отказаться от пункционной тактики лечения. Данные Научно-исследовательского клинического института оториноларингологии им. Л.И. Свержевского по оценке заболеваемости острым и хроническим риносинуситом в Москве в 2016–2019 гг. демонстрируют тенденцию к снижению частоты пункций верхнечелюстных пазух в амбулаторном звене.

Докладчик поделилась результатами исследования, проведенного специалистами кафедры оториноларингологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Под наблюдением находилось 109 пациентов (68 женщин и 41 мужчина) (средний возраст – $42,3 \pm 9,4$ года) с диагностированным острым бактериальным риносинуситом (ОБР), подтвержденным клинико-анамнестическими данными и результатами лабораторно-инструментальных исследований. 55 пациентов с ОБР проходили лечение в стационаре, 54 пациента – в поликлинике. В работе использовали опросник SNOT-20, позволяющий оценить результаты лечения пациентов с ОБР. Оценка состояния по SNOT-20 в динамике показала более быстрое и выраженное улучшение клинической картины заболевания и самочувствия в целом у пациентов на фоне лечения в поликлинике по сравнению со стационарным лечением. По мнению профессора Н.А. Мирошниченко, это можно объяснить обязательным проведением больным ОБР в стационаре пункции гайморовой пазухи, ограниченным арсеналом препаратов и наличием внутрибольничной инфекции.

Безусловно, пациенты с тяжелым риносинуситом должны получать лечение в условиях стационара. В то же время пациенты с легким и среднетяжелым риносинуситом могут успешно лечиться в амбулаторных условиях. Показаниями для госпитализации пациента со среднетяжелым синуситом являются усугубление симптоматики на фоне антибактериальной терапии, тягелая сопутствующая патология, периорбитальный отек/гиперемия, дислокация глазного яблока, офтальмоплегия, отек лобной области, менингеальные или очаговые симптомы.

Лечение острого бактериального синусита подразделяют на консервативное (системная и местная антибактериальная терапия, элиминационно-ирригационная терапия, глюкокортикостероиды, муколитическая и антигистаминная терапия) и хирургическое (пункция пазухи, вскрытие пазух).

К сожалению, в рутинной практике диагностика бактериального риносинусита сопряжена с определенными трудностями. В частности, отсутствуют унифицированные диагностические критерии, сложно получить адекватный материал для установления этиологии заболевания. Неверный диагноз и требования пациента – основные причины неадекватного применения антибиотикотерапии.

Между тем антибиотикотерапия является важнейшим компонентом лечения при остром бактериальном синусите. На фоне применения антибиотиков уменьшаются продолжительность клинического течения болезни, риск развития осложнений. Поскольку этиологическая диагностика заболевания в ежедневной практике оториноларинголога затруднена, антибиотикотерапия в большинстве случаев назначается эмпирически. Следовательно, антимикробный

препарат используется до получения сведений о возбудителе инфекции и его чувствительности к препарату¹⁵. В связи с этим к антибиотикотерапии предъявляются следующие требования:

- ✓ активность в отношении наиболее вероятных возбудителей;
- ✓ преодоление значимых механизмов вторичной резистентности;
- ✓ создание адекватных концентраций в очаге инфекции;
- ✓ подтвержденные в клинических исследованиях эффективность и безопасность;
- ✓ удобство применения.

Для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей в арсенале отоларингологов имеются три основных класса антибиотиков – бета-лактамы, макролиды и респираторные фторхинолоны¹⁶. К сожалению, в последнее время макролиды практически утратили свою значимость. Увеличивается устойчивость пневмококка к азитромицину, кларитромицину, джозамицину. Макролиды не только вызывают рост перекрестной резистентности пневмококка к препаратам своего класса, но и потенцируют рост его устойчивости к аминопенициллинам. Невысок уровень активности макролидов и к гемофильной палочке.

Практически все штаммы гемофильной палочки проявляли хорошую чувствительность к цефксиму и фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин). Однако, по данным российского исследования антимикробной резистентности ПеГАС V (2014–2017 гг.), чувствительность гемофильной палочки снижается даже к левофлоксацину, уровень резистентности к которому составляет 5,4%. В настоящее время высокую активность к гемофильной палочке сохраняет моксифлоксацин. Моксифлоксацин (Кимокс®) активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грампозитивных

¹⁵ Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007.

¹⁶ Ferech M., Coenen S., Dvorakova K. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe // J. Antimicrob. Chemother. 2006. Vol. 58. № 2. P. 408–412.



Сателлитный симпозиум компании «Алкалоид»

ложительных микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий, атипичных бактерий, бактерий, резистентных к бета-лактамам и макролидным антибиотикам¹⁷.

Активность моксифлоксацина *in vitro* в отношении ключевых патогенов *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* выше, чем у пенициллина, амоксициллина, клавуланата, цефуроксима, кларитромицина, азитромицина и других фторхинолонов. Она остается высокой в случае их резистентности к бета-лактамам, макролидам, тетрациклинам и триметоприм-сульфаметоксазолу.

Моксифлоксацин (Кимокс®) характеризуется высокой биодоступностью при пероральном приеме – свыше 91%. Воздействие препарата эквивалентно для перорального и внутривенного введения моксифлоксацина, что делает возможным переход с одного режима на другой без изменения препарата или дозы.

При остром синусите препарат Кимокс® назначают внутрь в дозе 400 мг один раз в сутки. Длительность лечения – 5–7 дней.

К одним из наиболее многочисленных классов антибиотиков относятся цефалоспорины, способные оказывать бактерицидное действие, аналогичное таковому антибиотиков группы пенициллинов. Среди цефалоспоринов наибольший интерес представляют препараты третьего поколения. Их пероральные формы не уступают по эффективности парентеральным цефалоспорином первого, второго и третьего поколений.

Как уже отмечалось, цефалоспорины третьего поколения обладают более высокой активностью по сравнению с представителями первого и второго поколений в отношении грамотрицательной флоры – *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, представителей рода *Enterobacteriaceae*.

Кроме того, цефалоспорины третьего поколения высокоэффективны в отношении грамположительных бактерий, в том числе *S. pneumoniae*, БГСА и др.

Пероральные цефалоспорины третьего поколения, к которым относится цефиксим (Панцеф®), назначают в качестве терапии инфекций нижних и верхних дыхательных путей (синусит, отит, тонзиллит и др.). Противопоказаниями к назначению препарата Панцеф® служат повышенная чувствительность к цефалоспорином, пенициллинам и другим бета-лактамам антибактериальным препаратам, возраст до 12 лет. Препарат с осторожностью назначают пожилым людям, пациентам с хронической почечной недостаточностью или колитом (в анамнезе).

Доказано, что перекрестная аллергия у аминопенициллинов и цефиксима встречается только в 0,6% случаев. Именно поэтому цефиксим считается препаратом выбора при аллергии на пенициллины.

Панцеф® предпочтительно назначать пациентам с непереносимостью пенициллинов, нежелательными реакциями на препараты первой линии (диарея, диспепсия и т.д.), сопутствующими заболеваниями и при беременности. Панцеф® является препаратом выбора при наличии факторов риска инфекции, вызванной резистентными микроорганизмами. Речь идет о хроническом инфекционном заболевании, приеме антибиотиков в предшествующие три месяца, часто болеющих детях, пребывании в учреждениях закрытого типа (дом ребенка, дом престарелых).

На сегодняшний день у цефиксима не выявлено тератогенного и эмбриотоксического действия¹⁸. Использование цефиксима во время беременности не увеличивает риск развития врожденных аномалий, концентрации препарата в грудном молоке не являются кли-

нически значимыми для новорожденных, находящихся на грудном вскармливании.

Пациент-ориентированный подход к лечению легкого бактериального риносинусита предусматривает назначение амоксициллина или амоксициллина клавуланата, в отсутствие эффекта – цефиксима (Панцеф®). При неудаче стартовой терапии назначают моксифлоксацин, например Кимокс®.

Высокая приверженность лечению препаратом Панцеф® обусловлена его однократным приемом в течение суток.

Международное исследование The Alexander Project с участием 26 стран мира, включая Россию, показало высокую чувствительность 161 российского изолята пневмококков к цефиксиму – 93,8%. Чувствительность 143 изолятов гемофильной палочки и 874 изолятов моракселлы к цефиксиму составила 100%⁶. Был сделан вывод, что антимикробный препарат для эмпирического назначения должен быть активен и микробиологически эффективен в отношении всех трех основных респираторных патогенов. Основываясь на этом выводе и данных региональной чувствительности трех наиболее часто встречающихся респираторных патогенов (пневмококка, гемофильной палочки, моракселлы), можно с уверенностью рассматривать цефиксим (Панцеф®) как препарат выбора для лечения внебольничных респираторных инфекций. Сегодня цефиксим включен в Евразийское руководство и клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов по лечению инфекций ЛОР-органов.

Препарат Панцеф® производится компанией «Алкалоид». Производство препарата Панцеф® сертифицировано по стандартам GMP России, Евросоюза, Великобритании и ряда других стран.

¹⁷ Клинические рекомендации. Внебольничные инфекции у взрослых. Российское респираторное общество, 2019.

¹⁸ Ozyüncü O., Beksac M.S., Emirhan N. et al. Maternal blood and amniotic fluid levels of moxifloxacin, levofloxacin and cefixime // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2010. Vol. 36. № 3. P. 484–487.



Обеспечение безопасности пациента и врача в условиях пандемии COVID-19

Доклад Сергея Александровича КЛИМАНЦЕВА, к.м.н., доцента кафедры скорой медицинской помощи Северо-Западного государственного университета им. И.И. Мечникова, был посвящен правовым аспектам обеспечения безопасности пациента и врача в условиях пандемии COVID-19.

Оказание медицинской помощи – непрерывный медико-правовой процесс, и проблема безопасности участников правоотношений, таких как предоставление и получение медицинской помощи, всегда актуальна.

В Федеральном законе от 28 декабря 2010 г. № 390-ФЗ «О безопасности» понятие «безопасность» трактуется как состояние защищенности жизненно важных интересов личности, общества и государства от внутренних и внешних угроз. Безопасность медицинской деятельности является частным разделом общей безопасности.

Угроза безопасности для медицинской деятельности оценивается по следующим направлениям: кадры, подготовка медицинского персонала, финансирование, нормативное регулирование, система правовой защиты, социум, материально-техническое и лекарственное обеспечение.

Профессионально подготовленные кадры – один из важнейших элементов безопасности организации здравоохранения. По данным анализа регулирования медицинской деятельности, в России наблюдается дефицит медицинских кадров. До 20% выпускников медицинских вузов не работают по специальности. Профессиональная переподготовка осуществляется по системе непрерывного медицинского образования врачей. Отметим, что в сентябре 2020 г. Минздравом России был снят мораторий на получение свидетельств об аккредитации и сертификатов, введенный в связи с пандемией COVID-19. В системе финансирования медицинских

учреждений для повышения мотивации медицинских работников в последние годы вводится эффективный контракт, который отличается от стандартного трудового договора структурой поощрительных выплат и иных стимулирующих мер. Что касается выполнения врачами «формального плана» по количеству обслуженного населения, в условиях пандемии объем и структура деятельности медицинских работников значительно изменились. При этом обязанностью работодателя остается повышение заработной платы с учетом инфляции. Современное состояние нормативного регулирования медицинской деятельности также имеет свои особенности и часто характеризуется повышенными требованиями к медицинскому персоналу при недостатке материально-технического обеспечения. В свою очередь система правовой защиты отличается формальным характером для медицинских работников и абсолютным – для пациента. Например, при анализе такого сегмента медицинской деятельности, как социум, отмечается выраженный потребительский экстремизм. Его рост напрямую связан со злоупотреблением правом (статья 10 Гражданского кодекса РФ), поскольку населению предоставлена возможность предъявлять жалобы к медицинским работникам даже в электронном виде. По данным докладчика, в первое полугодие 2019 г. в Следственном комитете РФ было рассмотрено 223 959 обращений граждан, по Санкт-Петербургу – 7495 обращений.

В качестве субъекта и одновременно объекта безопасности может выступать отдельный человек, общество, государство или сообщество государства. Выделяют личную (индивидуальную) безопасность, общественную, национальную (безопасность государства) и международную (всемирную, глобальную).

В соответствии с общей концепцией безопасности, субъектом и одновременно объектом безопасности может быть специальный субъект права, общество и государство. Таким образом, при предоставлении/получении медицинской услуги субъекты права (медицинские работники, пациенты, их законные представители, социум, государственные органы) участвуют во взаимоотношениях вокруг объектов права (правоотношения). Взаимоотношения между государством и обществом регулируются законом.

В Федеральном законе от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» установлено, что в отношении качества медицинской помощи проводится экспертиза, а в отношении безопасности – контроль. При этом содержание понятия услуги в гражданском и медицинском праве не тождественно по конечному результату, продолжительности и правовым последствиям.

Государственная система управления качеством и безопасностью медицинской деятельности включает информационную систему оказания медицинской деятельности и персонифицированного учета оказываемых медицинских услуг, систему оценки деятельности медицинских работников, систему контроля качества и безопасности. Государственный контроль качества и безопасности медицинской деятельности осуществляется органами государственного контроля исходя из их полномочий, Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, Федеральной службой по труду и занятости, Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Повышение качества и безопасности медицинской деятельности обеспечивается за счет:

- ✓ соблюдения требований к медицинской деятельности;
- ✓ определения показателей качества деятельности медицинских организаций;



Сателлитный симпозиум компании «Алкалоид»

- ✓ выполнения объема, сроков, условий оказания медицинской помощи и контроля качества фондов обязательного медицинского страхования и страховых медицинских организаций;
- ✓ оценки деятельности медицинских работников;
- ✓ создания информационных систем персонализированного учета.

Приказ Минздрава России от 5 мая 2012 г. № 502н «Об утверждении Порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» устанавливает общие организационные и методические принципы организации и проведения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинских организациях. Кроме того, приказ Минздрава России от 7 июня 2019 г. № 381н «Об утверждении требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности» также направлен на обеспечение внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности.

В Федеральном законе от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ сказано, что медицинская помощь оказывается медицинскими организациями, а также врачами, занимающимися частной медицинской практикой, в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, с учетом стандартов медицинской помощи, на основании клинических рекомендаций. В сложных клинических случаях на помощь врачам приходит статья 48 указанного закона о возможности создания врачебной комиссии и проведения консилиума врачей.

Важной частью системы контроля качества и безопасности медицинской деятельности является экспертиза качества медицинской помощи. Экспертиза направлена на выявление нарушений при оказании медицинской помощи, оценку методов диагностики и лечения, профилактики и реабилитации, степени достижения запланированного результата. При выявлении

нарушений к медицинским организациям применяют штрафные санкции. При необходимости проводится специальная судебно-медицинская экспертиза качества оказания медицинской помощи.

Итак, действующие нормативно-правовые акты служат правовым основанием для предоставления и получения медицинской помощи. Но следует помнить, что правами наделяются все субъекты – участники правоотношений, как врачи, так и пациенты. В государстве взаимоотношения между физическими и юридическими лицами строятся на взаимодействии их правовых статусов. Права и обязанности медицинского персонала и пациентов (их законных представителей) определены в законах и подзаконных актах, договорах, заключенных субъектом. Взаимодействие сторон основано на принципе корреспонденции прав и обязанностей.

Пациент – физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за медицинской помощью, независимо от его состояния и наличия заболевания. Интересы пациента могут представлять третьи лица: родители, опекуны, усыновители, органы опеки и др. Пациент имеет права в сфере охраны здоровья, прежде всего на качественную, безопасную и своевременную медицинскую помощь. Конечно, у пациента есть и обязанности. Согласно статье 27 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ, граждане обязаны заботиться о сохранении своего здоровья, проходить медицинские осмотры. Лица, находящиеся на лечении, должны соблюдать режим лечения, в том числе определенный на период их временной нетрудоспособности, и правила поведения в медицинских организациях.

Права пациента защищают такие инстанции, как Роспотребнадзор, отдел по защите прав потребителей, прокуратура, Следственный комитет, суд, Роскомнадзор, Росздравнадзор, территориальные фонды обязательного медицинского страхования.

Медицинский работник – физическое лицо, имеющее медицинское или иное образование, работающее в медицинской организации. В его профессиональные обязанности входит осуществление медицинской деятельности. На медицинского работника возложены функции по организации и непосредственному оказанию помощи. Правовой статус медицинских и фармацевтических работников составляют их права и обязанности, социальные гарантии и ограничения, ответственность, установленная действующим законодательством РФ.

Медицинский персонал относится к субъектам со специальным статусом – имеет специальную подготовку, удостоверенную дипломом, и допуск к осуществлению лицензируемого вида деятельности. И это накладывает на него определенные обязательства, за неисполнение или ненадлежащее исполнение которых предусмотрена ответственность. При этом медицинский работник как субъект права имеет такие же гражданские права, как и остальные лица.

В приказе Министерства труда и социальной защиты РФ от 4 августа 2017 г. № 612н «Об утверждении профессионального стандарта „Врач-оториноларинголог“» прописаны функции специалистов, в частности подразумевающие юридическую ответственность.

Врач-оториноларинголог должен разрабатывать план лечения пациентов, назначать лекарственные препараты, понимать механизм их действия, оценивать эффективность и безопасность лекарственных средств, а также знать способы предотвращения или устранения осложнений, побочные действия, нежелательные явления, в том числе серьезные и непредвиденные, возникшие в результате диагностических или лечебных манипуляций.

При ведении пациентов практикующему врачу необходимо помнить о фармакологической безопасности назначаемой терапии. Не секрет, что в медицинской практике существуют риски – жалобы, претензии па-



циента, третьих лиц или негативные результаты проверки надзорных органов. Кроме того, риски могут быть связаны с ятрогенными причинами. Безопасность лечения напрямую зависит от подтвержденного качества и безопасности лекарственного средства.

В условиях пандемии коронавируса особое внимание специалисты уделяют проблеме инфицирования. Последние данные свидетельствуют о том, что системные последствия воспаления слизистой оболочки носа, околоносовых пазух, слуховой трубы приводят к хронизации воспалительного процесса, нарушению проходимости воздушной струи и развитию патохимических реакций гипоксии. При присоединении инфекции у пациентов могут развиваться бронхит, пневмония, кардиопатия, нефропатия, менингоэнцефалит.

Сегодня широко обсуждается применение антибактериальных препаратов у больных COVID-19. Как отметил С.А. Климанцев, в реальной клинической практике в стационаре больным с диагностированной коронавирусной инфекцией, осложненной ангиной, синуситом, пневмонией, назначали левофлоксацин и азитромицин. Азитромицин продемонстрировал более выраженный эффект по сравнению с левофлоксацином. Следует отметить, что во время первой волны пандемии большинство пациентов с COVID-19 относились к возрастной группе 55 лет и старше, имели артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, нарушения ритма и проводимости, цереброваскулярные заболевания, хроническую обструктивную болезнь легких, хроническую печеночную, почечную недостаточность, депрессию. Это были коморбидные пациенты с диагностированной коронавирусной инфекцией. Таких

пациентов лечить очень сложно, поскольку высок риск осложнений и лекарственных взаимодействий.

Сегодня для лечения инфекций дыхательных путей рекомендуется применение препарата нового поколения фторхинолонов моксифлоксацина (Кимокс®). Бактерицидное действие моксифлоксацина обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV, что приводит к нарушению процессов репликации, репарации и транскрипции биосинтеза ДНК микробной клетки и ее гибели^{19,20}.

Кроме того, механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам, не влияют на антибактериальную активность моксифлоксацина. Перекрестной устойчивости между этими группами антибактериальных препаратов и моксифлоксацином не отмечается. Моксифлоксацин отличается высокой биодоступностью при пероральном приеме – более 91%, высокие концентрации в очагах воспаления, легочной ткани, слизистой оболочке бронхов. Кимокс® на 60% метаболизируется в печени, не задействуя систему цитохрома P450, что снижает вероятность лекарственного взаимодействия, и в 40% выводится через почки и желудочно-кишечный тракт как в неизменном виде, так и в виде неактивных метаболитов.

Показания для применения препарата Кимокс®: острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, включая пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам, неосложненные и осложненные инфекции кожи и мягких тканей, осложненные интраабдоминальные инфекции, неосложненные воспа-

лительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ).

Результаты клинических исследований показали хорошую переносимость моксифлоксацина. При использовании моксифлоксацина зарегистрировано минимальное по сравнению с другими фторхинолонами количество кардиотоксических реакций. Именно поэтому моксифлоксацин часто используется в клинических исследованиях I фазы в качестве эталонного препарата для контроля за удлинением интервала QT²¹.

Моксифлоксацин характеризуется высокой клинической эффективностью при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, неосложненных инфекциях кожи и мягких тканей, ВЗОМТ.

В исследованиях установлено, что резистентность микроорганизмов к моксифлоксацину на протяжении почти 20 лет клинического применения остается крайне низкой и стабильной. Доза препарата со временем не меняется.

В заключение С.А. Климанцев подчеркнул, что пандемия COVID-19 стала беспрецедентным вызовом для мирового медицинского сообщества. В этот период безопасность и эффективность медицинской помощи пациенту, а также профессиональная и личная безопасность медицинского работника напрямую зависят от их взаимодействия, правомерного поведения и ответственного отношения к лечению. Немаловажную роль играют применение лекарственных средств с учетом принципов клинической фармакологии, обеспечение контроля и безопасности на всех этапах медицинской деятельности, включая внутренний контроль качества. Только строгое соблюдение этих принципов способно гарантировать здоровье, безопасность и благополучие пациента и медицинского работника. ☺

¹⁹ Hwang D.G. Fluoroquinolone resistance in ophthalmology and the potential role for newer ophthalmic fluoroquinolones // *Surv. Ophthalmol.* 2004. Vol. 49. Suppl. 2. P. S79–S83.

²⁰ Zhanel G.G., Walkty A., Vercaigne L. et al. The new fluoroquinolones: a critical review // *Can. J. Infect. Dis.* 1999. Vol. 10. № 3. P. 207–238.

²¹ Van Bambeke F., Tulkens P.M. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes // *Drug. Saf.* 2009. Vol. 32. № 5. P. 359–378.



ОПТИМАЛЬНЫЙ
ВЫБОР

УДОБСТВО
1 раз в день
ПРИЕМА

ПАНЦЕФ®

цефаксим

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ,
РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА И ЛОР-ОРГАНОВ¹



НОВАЯ
УПАКОВКА
7
ТАБЛЕТОК

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Панцеф®. Регистрационный номер: ЛСП-001308/09. Международное непатентованное наименование: цефаксим. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания для применения: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефаксиму микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, синусит); средний отит; инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, трахеобронхит); инфекции мочевых путей (цистит, цистoureтриг, неосложненный пиелонефрит, уретриг); острая неосложненная гонорея (мочеиспускательного канала и шейки матки). Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему использованию антибактериальных препаратов. Противопоказания: повышенная чувствительность к цефаксиму, какому-либо компоненту препарата, цефалоспорином, пенициллинам и другим бета-лактимным антибактериальным препаратам. Детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы: внутрь. Для взрослых и детей старше 12 лет массой тела более 50 кг рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг (1 раз/сут). Однократно или по 200 мг два раза в сутки. При острой неосложненной гонорее – 400 мг однократно. Средняя продолжительность лечения – 7–10 дней. При инфекциях, вызванных *Streptococcus pyogenes*, курс лечения должен составлять не менее 10 дней. При нарушении функции почек дозу устанавливают в зависимости от показателя клиренса креатинина в сыворотке крови: при клиренсе креатинина 21–60 мл/мин или у пациентов, находящихся на гемодиализе, суточную дозу следует уменьшить на 25%; при клиренсе креатинина 20 мл/мин и менее или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, суточную дозу следует уменьшить в 2 раза. Условия хранения. При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности 3 года. Не применять по истечении срока годности. Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Панцеф®. Регистрационный номер: ЛСП-009444/09. Международное непатентованное наименование: цефаксим. Лекарственная форма: гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Показания для применения: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефаксиму микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, синусит); средний отит; инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, трахеобронхит); инфекции мочевых путей (цистит, цистoureтриг, неосложненный пиелонефрит, уретриг); острая неосложненная гонорея (мочеиспускательного канала и шейки матки). Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему использованию антибактериальных препаратов. Противопоказания: повышенная чувствительность к цефаксиму, какому-либо компоненту препарата, цефалоспорином; тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на другие бета-лактимные антибиотики и пенициллины в анамнезе (см. раздел «Особые указания»), наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или дефицит сахаразы-изомальтазы. Детский возраст до 6 лет. Способ применения и дозы: внутрь. Для взрослых и детей старше 12 лет массой тела более 50 кг рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг 1 раз/сутки или по 200 мг 2 раза в сутки. При острой неосложненной гонорее – 400 мг однократно. Детям в возрасте от 6 мес до 12 лет массой тела менее 50 кг препарат назначают в виде суспензии в дозе 8 мг/кг массы тела 1 раз/сут или по 4 мг/кг каждые 12 ч. Средняя продолжительность лечения – 7–10 дней. При инфекциях, вызванных *Streptococcus pyogenes*, курс лечения должен составлять не менее 10 дней. Из-за разности в биодоступности суспензии не рекомендуется заменять таблетками. При нарушении функции почек дозу устанавливают в зависимости от показателя клиренса креатинина в сыворотке крови: при клиренсе креатинина 21–60 мл/мин или у пациентов, находящихся на гемодиализе, суточную дозу следует уменьшить на 25%; при клиренсе креатинина 20 мл/мин и менее или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, суточную дозу следует уменьшить в 2 раза. (С подробной информацией по приготовлению суспензии можно ознакомиться в полной версии инструкции по медицинскому применению). Условия хранения. Гранулы для приготовления суспензии хранить при температуре не выше 25 °С. Приготовленную суспензию хранить не более 14 дней при температуре не выше 25 °С или в холодильнике. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности 3 года. Не применять по истечении срока годности. Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «АЛКАЛОИД-РУС» 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 33, стр. 2, тел./факс: (495) 502-92-97.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ


ALKALOID



Междисциплинарный подход к нерешенным вопросам патологии респираторного тракта

В рамках IX Петербургского форума оториноларингологов России состоялась школа-семинар по вопросам междисциплинарного подхода к лечению патологии респираторного тракта. Ведущие российские эксперты оториноларингологи и педиатры рассмотрели актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения заболеваний респираторного тракта у пациентов разных возрастных групп, поделились собственным клиническим опытом и обсудили современную эпидемиологическую ситуацию в мире.

Респираторные вирусы в XXI в.: подходы к лечению

Открывая школу-семинар, профессор кафедры клинической функциональной диагностики в педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Марина Сергеевна САВЕНКОВА отметила, что проблема лечения вирусных респираторных инфекций по-прежнему актуальна, особенно в условиях пандемии коронавирусной инфекции. Кроме того, остаются нерешенными вопросы, связанные с особенностями течения и терапии респираторных инфекций у детей раннего возраста, в том числе часто болеющих, с применением иммуномодулирующих препаратов.

Последнее десятилетие ознаменовалось несколькими вспышками острых респираторных инфекций. В 2002 г. был зафиксирован тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС). В 37 странах мира общее число заболевших составило 8437 человек. Из них умерло 813. Начало эпидемии было зарегистрировано в Китае. В 2009 г. появился новый вирус гриппа А(Н1N1),

передаваемый как от животных человеку, так и от человека человеку. Общее число заболевших достигло 414 000 человек. Свыше 5000 умерли. Впервые заболевание было выявлено в Мексике и США. 2013 г. ознаменовался вспышкой так называемого птичьего гриппа – заболевания, вызываемого вирусами H5N1 и H7N9. Передаваемые от инфицированной домашней птицы человеку, эти вирусы впервые были обнаружены в Южной и Восточной Азии. Общее число заболевших в 15 странах составило 649 человек. В 2014 г. имела место вспышка инфекции, вызванной вирусом Эбола. Зафиксировано 13 000 инфицированных, 5000 летальных исходов. В 2012–2015 гг. отмечалась вспышка ближневосточного респираторного синдрома (БВРС), или MERS-синдрома. Наконец, в 2019 г. в Китае наблюдалась вспышка ТОРС, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2 и распространившегося по всему миру.

Ежегодно в России регистрируется всплеск инфекционных заболеваний, причем самыми распространенными на сегодняшний

день остаются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп.

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Федерального центра гигиены Роспотребнадзора, в 2019 г. увеличилось число заболевших ОРВИ, гриппом и внебольничной пневмонией по сравнению с 2018 г. При этом, если заболеваемость гриппом отмечается в период с декабря по март, то другие вирусы, вызывающие острые респираторные заболевания, циркулируют практически круглый год, за исключением летних месяцев.

Вирусы гриппа подразделяют на группы – А, В, С и D. Вирусы гриппа А классифицируют на подтипы в зависимости от комбинаций гемагглютинаина и нейраминидазы, белков на поверхности вируса. В настоящее время среди людей циркулируют вирусы гриппа подтипов А(Н1N1) и А(Н3N2). Вирусы гриппа В не подразделяются на подтипы, но могут подразделяться на линии. В данный момент циркулирующие вирусы гриппа В относятся к линиям В/Ямагата и В/Виктория.

Реже выявляемый вирус гриппа С обычно приводит к легким инфекциям и не представляет проблемы



для общественного здравоохранения. Вирус гриппа D в основном инфицирует крупный рогатый скот.

В последние годы эпидемиологическая ситуация в мире характеризуется увеличением случаев инфицирования вирусами гриппа А (H5N1). Зафиксированы спорадические случаи гриппа А (H5N6) – высоко патогенного птичьего гриппа, А (H10N8), А (H6N1).

Вирус H7N9 циркулирует в Китае с 2013 г. Именно с ним связывают пятую волну птичьего гриппа. После четырех лет относительной стабильности вирус начал меняться. В 2016–2017 гг. зафиксирован значительный антигенный дрейф H7N9. Новая линия уже недостаточно контролируется существующими вакцинами и имеет маркеры устойчивости к основному классу противогриппозных препаратов – ингибиторам нейраминидазы. Кроме того, вирус впервые начал вызывать летальные заболевания у птиц. За последние пять лет зарегистрировано 1562 случая заражения людей, летальность достигла 40%¹.

Важным аспектом противоэпидемических мероприятий является соответствие вакцинных вирусов гриппа эпидемическим штаммам. Подъемы заболеваемости гриппом в определенные периоды обусловлены несовпадением вакцинных и циркулирующих штаммов.

Проблема ОРВИ и гриппа связана с предупреждением развития тяжелых форм заболевания и осложнений. К последним относятся поражения ЛОР-органов, верхних (тонзиллит, синусит, гайморит, отит) и нижних

дыхательных путей (пневмония, бронхит). На фоне ОРВИ и гриппа могут развиваться осложнения хронических заболеваний не только бронхолегочной (бронхиальная астма), но также сердечно-сосудистой (ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистая недостаточность), эндокринной, центральной нервной систем.

До прошлого года в разных странах циркулировали заболевания коронавирусной этиологии – SARS-CoV (ТОРС) и MERS-CoV (БВРС). Сегодня в мире наблюдается пандемия SARS-CoV-2 – коронавируса. Появление COVID-19 поставило перед врачами задачи, связанные с оперативной диагностикой и оказанием медицинской помощи больным.

За последние месяцы Минздрав России издал восемь временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, основанных на клиническом опыте, отечественных и зарубежных научных публикациях. Установлено, что основные входные ворота возбудителя COVID-19 – эпителий верхних дыхательных путей. Инфекции подвержены представители всех возрастных групп. Дети также восприимчивы к коронавирусной инфекции, но болеют значительно реже и легче взрослых. По данным китайских ученых, среди 731 заболевшего ребенка 4,4% детей не имели симптомов, в легкой форме заболевание протекало у 50,9%, в среднетяжелой – у 38,8%. Как правило, инфицирование детей происходило в семьях.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной

клетки, коронавирусная инфекция у детей протекает с небольшими, еле заметными изменениями («матовое стекло»). В то же время у взрослых чаще наблюдается картина тяжелого поражения легких².

Для диагностики COVID-19 необходимо проведение не только иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции, но и КТ органов грудной клетки – для раннего выявления тяжелых или критических случаев заболевания.

Кроме того, согласно данным зарубежной литературы, в клинической картине легких и умеренных форм заболевания COVID-19 могут встречаться обонятельные и вкусовые дисфункции. Таким образом, оториноларингологи могут поставить диагноз первыми. У части больных отмечаются такие симптомы, как лихорадка, потеря аппетита, боль в мышцах и суставах, миалгия, кашель, умеренная диарея. Среди наиболее частых сопутствующих патологий у пациентов с коронавирусной инфекцией исследователи называют аллергический ринит и бронхиальную астму³.

Не следует преуменьшать роль вирусов респираторной группы в этиологии обструктивных синдромов (обструктивный ларингит, обструктивный бронхит), особенно у детей. Так, в 2016–2017 гг. среди госпитализированных детей с обструктивным синдромом у 35% выявлен респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), у 20% – риновирус, у 9% – коронавирус⁴.

При сравнении симптомов коронавирусной инфекции, циркулировавшей в популяции

¹ <https://www.medvestnik.ru>.

² Chen Z., Fan H., Cai J. et al. High-resolution computed tomography manifestations of COVID-19 infections in patients of different ages // Eur. J. Radiol. 2020. Vol. 126. ID 108972.

³ Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2020. Vol. 277. № 8. P. 2251–2261.

⁴ Магро А.С., Савенкова М.С., Исаева Е.И., Самсонович И.П. Значение вирусов респираторной группы в этиологии обструктивных синдромов у детей // Детские инфекции. Материалы XV Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». Москва. 8–10 декабря. 2016. Т. 15. Спецвыпуск. С. 28.



ранее, и COVID-19 можно отметить сходные клинические признаки: лихорадку, кашель, ринит. Не исключены гастроэнтерит и осложнение пневмонией. Однако новая коронавирусная инфекция в ряде случаев характеризуется ухудшением состояния на второй неделе заболевания, одышкой, затруднением дыхания, стеснением в груди. Данные клинического опыта показывают, что 6–8-й дни считаются пограничными в отношении прогноза дальнейшего развития заболевания. По истечении этого срока отмечается либо начало выздоровления, либо ухудшение состояния, обусловленное поражением легких, коморбидными патологиями (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др.). Пожилой возраст, высокий уровень D-димера в период госпитализации – факторы риска летального исхода.

Вирусоносительство после выздоровления можно объяснить наличием большого числа зон консолидации легочной паренхимы. В такой ситуации пациенты после получения контрольного результата КТ должны находиться в зоне особого внимания.

На сегодняшний день известны основные механизмы действия противовирусных препаратов. Так, действие Арбидола и оксолина направлено на адсорбцию, ингибиторов М2-каналов (Ремантадин, Амантадин) – на проникновение, Рибавирина, Гропринозина и Изопринозина – на синтез вирусных нуклеиновых кислот. На синтез вирусных белков направлено действие ингибиторов нейраминидазы (осельтамивир, занамивир, перамивир), интерферонов (ИФН). Индукторы ИФН Кагоцел, Циклоферон, Амиксин воздействуют на нуклеокапсидный белок.

Особое значение имеет оценка эффективности терапии ОРВИ в группе часто болеющих детей (ЧБД). Причинами частой (8–13 эпизодов в год) заболеваемости могут быть заболевания различной этиологии (ОРВИ, герпесвирусы, внутриклеточные возбудители), заболевания ЛОР-органов (аденоидит, ринит, тонзиллофарингит, отит), заболевания нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония), а также недолеченная или неправильно леченная инфекция.

Последствиями ОРВИ у ЧБД могут быть функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, хроническая патология ЛОР-органов, бронхиальная астма, аллергические расстройства и др.

Среди вариантов инфицирования часто и эпизодически болеющих детей у 79% выявляют микст-инфекции. Кроме того, у большинства ЧБД имеет место сочетанная недостаточность по ИФН-альфа и ИФН-гамма.

Залог успешного лечения ЧБД – правильный выбор этиотропной и иммуномодулирующей терапии. Назначая иммуномодулирующие препараты, врач должен направить пациента на углубленное исследование иммунного статуса при подозрении на первичный иммунодефицит, генетический дефект иммунной системы, аутоиммунные заболевания, при затяжном характере течения инфекции и увеличении лимфатических узлов.

Имуномодулирующие средства подразделяют:

- ✓ на иммунорегуляторные пептиды;
- ✓ цитокины;
- ✓ препараты антител;
- ✓ препараты синтетического происхождения;
- ✓ иммунодепрессанты;
- ✓ нуклеиновые кислоты;

✓ препараты бактериального происхождения;

✓ препараты растительного происхождения.

Чаще в клинической практике применяют иммуномодуляторы синтетического происхождения. К ним, в частности, относится пидотимод (Имунорикс). Результаты многочисленных исследований и большой практический опыт свидетельствуют о позитивном влиянии препарата на течение ОРВИ у детей.

При назначении иммуномодуляторов необходимо учитывать чувствительность пациентов к препаратам. Исследование чувствительности 93 ЧБД к иммуномодуляторам показало, что к иммуномодулирующим препаратам с высокой чувствительностью относятся Ликолипид, Тимоген, Имунорикс, инозина пранобекс.

Имунорикс – один из немногих иммуномодуляторов, к которым определена высокая чувствительность большинства детей⁵.

Имунорикс (пидотимод) включен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в перечень лекарственных препаратов как средство для профилактики и лечения респираторных инфекций. Пидотимод восстанавливает нарушенные звенья иммунитета.

В ряде европейских плацебо-контролируемых исследований Имунорикс применяли в монотерапии. Согласно полученным результатам, 71% ЧБД после курса Имунорикса не болели ни разу в течение периода наблюдения⁶.

В группе принимавших Имунорикс отмечалось снижение заболеваемости рецидивирующими инфекциями ЛОР-органов. У детей с рецидивирующими респираторными инфекциями после курса Имунорикса зафиксировано снижение числа инфекций верхних дыхатель-

⁵ Савенкова М.С., Савенков М.П., Абрамова Н.А. и др. Выбор иммуномодулирующих препаратов для лечения часто болеющих детей. Опыт применения пидотимода // Детские инфекции. 2011. № 4. С. 47–52.

⁶ Carredu P. Role of immunoactivation with pidotimod in recurrent respiratory infections in childhood // Arzneimittelforschung. 1994. Vol. 44. № 12A. P. 1506–1511.



ных путей в 3,5 раза и нижних дыхательных путей в 2,5 раза по сравнению с детьми, получившими плацебо⁷.

Таким образом, на фоне лечения препаратом Имунорикс дети из группы ЧБД переходят в группу эпизодически болеющих. Препарат можно назначать в острой фазе заболевания, а также как средство профилактики рекуррентных респираторных заболеваний. Кроме того, препарат Имунорикс может применяться у детей с atopической бронхиальной астмой с целью снижения частоты обострений, инициированных острыми респираторными инфекциями.

Действие Имунорикса связано с нормализацией соотношения продуцируемых цитокинов, активацией дендритных клеток. Применение препарата сопровождается повышением продукции интерлейкина (ИЛ) 18, ИЛ-12, стимулирующих усиление продукции ИФН-гамма. За счет этого происходит поляризация вектора дифференцировки наивных лимфоцитов в сторону Th1. В результате на фоне использования пидотимода снижаются продукция ИЛ-4, концентрация общего иммуноглобулина (Ig) E⁸.

В исследованиях последних лет показано, что ИЛ-12 является ключевым цитокином в усилении клеточно-опосредованного иммунного ответа и инициации эффективной защиты против вирусов, бактерий, грибов и простейших. Особый интерес представляют результаты исследований, в которых оценивали влияние иммуномодулирующих

препаратов на дендритные клетки. Как известно, дендритные клетки локализуются в лимфоидных органах и барьерных тканях. Они являются наиболее активной антигенпрезентирующей клеткой и способны фиксировать вирусы, микробы, бактерии. Имунорикс (пидотимод) способствует созреванию дендритных клеток, обеспечивает условия для их полноценного функционирования, тем самым запуская механизмы иммунитета.

По данным зарубежных авторов, пидотимод в 2,1 раза эффективнее бактериальных лизатов снижает частоту рецидивов респираторных инфекций у ЧБД⁹.

В российском исследовании оценивали эффективность Имунорикса у детей с обструктивным ларинготрахеобронхитом на фоне острой респираторной инфекции. Установлено, что добавление препарата к стандартной схеме лечения острых респираторных инфекций позволяет снизить продолжительность симптомов заболевания (лихорадка, интоксикация, ларинготрахеобронхит, ринит, стеноз гортани) на фоне антибиотикотерапии¹⁰.

В Санкт-Петербурге проведено исследование эффективности иммунотерапии у ЧБД. Все пациенты получали комплексное лечение в соответствии с диагнозом. У 65% детей до назначения Имунорикса использовались другие иммуномодулирующие препараты. У 77,6% детей группы ЧБД не выявлено положительного эффекта от проведенного лечения. Дети продолжали часто и длительно бо-

леть в течение года. После профилактического курса Имунорикса 64% детей не имели рецидивов более трех месяцев. У половины из этих детей рецидивы отсутствовали более шести месяцев. Профилактическое применение Имунорикса свыше 30 дней увеличивает продолжительность ремиссии. Так, при приеме Имунорикса более 60 дней продолжительность ремиссии существенно выше – до 9–12 месяцев¹¹.

Таким образом, Имунорикс рекомендуется применять в течение не менее 60 дней, особенно при герпетических и смешанных инфекциях у ЧБД. Препарат назначают детям с трехлетнего возраста в острой фазе заболевания по одному флакону два раза в сутки в течение двух недель. Далее рекомендована поддерживающая терапия в дозе один флакон один раз в сутки в течение 60 дней. Взрослым Имунорикс назначают в острой фазе заболевания: два флакона два раза в сутки в течение двух недель, далее – по два флакона один раз в сутки в течение 60 дней. В целях профилактики – два флакона один раз в сутки в течение 60 дней. Препарат принимают за два часа до или два часа после приема пищи.

Безопасность Имунорикса проанализирована в клинических исследованиях и обзорах. Профиль безопасности оценивается как благоприятный. Анализ данных литературы и обобщенные данные исследований позволяют сделать вывод, что Имунорикс уменьшает продолжительность заболевания и частоту обострений, усиливает

⁷ Burgio G.R., Marseglia G.L., Severi F. et al. Immunoactivation by pidotimod in children with recurrent respiratory infections // *Arzneimittelforschung*. 1994. Vol. 44. № 12A. P. 1525–1529.

⁸ Заплатников А.Л., Гирина А.А., Леписева И.В. и др. Пидотимод: неспецифическая иммунопрофилактика острых и рекуррентных респираторных инфекций и новые аспекты клинического применения у детей // *РМЖ: Медицинское обозрение*. 2019. № 3. С. 51–56.

⁹ Филиппо Д., Варакали С., Зардо Ф. Пидотимод при лечении рецидивирующих тонзиллофарингитов // *Вопросы современной педиатрии*. 2008. № 9. С. 40–44.

¹⁰ Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Бевза С.Л. Применение препарата пидотимод при острой респираторной инфекции у часто болеющих детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2009. Т. 8. № 2. С. 27–33.

¹¹ Сорока Н.Д. Повторные респираторные заболевания в детском возрасте: иммунотерапия с помощью препарата пидотимод (Имунорикс) // Приложение к журналу *Consilium Medicum*. Педиатрия. 2010. № 3. С. 88–92.



действие антибиотиков и восстанавливает иммунный статус¹². Во время острых рецидивов пидотимод способствует симптоматическому и клиническому выздоровлению¹³.

Имунорикс действует на разные звенья иммунной системы и достоверно восстанавливает иммунитет, что позволяет снизить не только продолжительность и выраженность симптомов ОРВИ, но и риск осложнений, что особенно актуально для детей группы риска с повторными острыми респираторными заболеваниями. Без сомнения, в период эпидемии необходимо укреплять иммунную систему, чтобы сдерживать развитие осложнений. Как показывает метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с участием 4344 педиатрических пациентов из Италии, России, Греции, Китая, на фоне приема пидотимода снижаются частота применения антибиотиков, продолжительность кашля, лихорадки, нормализуются уровни иммуноглобулинов, подтипов Т-лимфоцитов.

Профессор М.С. Савенкова привела клинический пример. Девочка, четыре года. В течение года после посещения детского дошкольного учреждения стала болеть до восьми раз в год: ОРВИ, острый бронхит, синусит. Принимала четыре курса антибиотиков. Заболела остро с повышения температуры до 38,5 °С. Отмечались насморк, боль в горле. Эпизод продолжался в течение трех дней, после чего температура нормализовалась. Через пять дней снова усилилась заложенность носа, наблюдались слизисто-гнойное отделяемое, кашель, повышение температуры. Ребенок относится к группе ЧБД. При осмотре – по задней стенке глотки стекает слизисто-гной-

ное отделяемое. Анализ крови: нейтрофилы – 72%, лейкоциты – $12,3 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов – 20 мм/ч, рентгенография органов грудной клетки – без очаговых изменений.

При обследовании у девочки обнаружены риновирус и положительные антитела (IgG и IgM) к вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ). В этой ситуации целесообразно назначение Имунорикса в комбинации с инозина пранобексом.

Докладчик рассказала о роли пептидов в регуляции физиологических функций организма. Французский физиолог и невропатолог Шарль Эдуард Броун-Секар еще в XIX в. исследовал железы внутренней секреции, в частности надпочечники. Полученные результаты натолкнули его на мысль о возможном использовании препаратов из желез. В 1889 г. он выступил с сообщением об опытах с инъекциями водных вытяжек из яичка собак и морских свинок, которые на 72-м году жизни ученый поставил на себе. Эти опыты способствовали развитию учения о железах внутренней секреции и заместительной терапии.

Вилочковая железа (тимус) – центральный орган системы иммуногенеза, ответственный за формирование и функционирование клеточной системы иммунитета. Участвует в выработке антител к вирусам и бактериям, обновлении клеток головного мозга. Оптимальное функционирование иммунной системы обусловлено состоянием иммунных клеток, которые вырабатываются в вилочковой железе. В настоящее время создаются препараты – экстракты тимуса. Дипептиды способны восстанавливать нарушения в системе иммунитета. При введении экзогенного пептида высвобождаются другие пептиды, для ко-

торых исходный пептид служил индуктором. Регуляторные пептиды – сложная адаптивная система организма. Дело в том, что тимус – непарный иммунный орган и его основная роль – дифференцировка и клонирование Т-лимфоцитов. Тимус вырабатывает гормоны, такие как тимозин, тималин, тимопоэтин, инсулиноподобный фактор, тимусный гуморальный фактор. Все они являются белками (полипептидами).

Тимоген – самостоятельный дипептид, не имеет структурных аналогий с другими тимозинами, но воспроизводит их свойства.

Отечественными авторами проведены исследования эффективности Тимогена при острых респираторных инфекциях, гриппе, гепатите и туберкулезе. При ОРВИ и гриппе сокращалась продолжительность заболевания и достоверно реже развивались осложнения – пневмония и отиты¹⁴.

В последнее десятилетие проведен ряд исследовательских работ, посвященных оценке применения Тимогена в клинической практике. По мнению ученых, Тимоген относится не к стимуляторам, а индукторам выработки эндогенного ИФН-альфа и ИФН-бета. Тимоген применяли в клинической практике при вирусных гепатитах, туберкулезе, гнойно-септических заболеваниях, бронхиальной астме, сахарном диабете 1-го типа, atopическом дерматите, воспалительных гинекологических заболеваниях и др.

В педиатрии иммуномодулирующие препараты следует применять одновременно с этиотропной терапией. Тимоген можно использовать вместе с антибиотиком при бактериальной инфекции для уменьшения вероятности осложнений, а также при вирусных инфекциях с целью повышения эффективности противовирусной

¹² Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective effects of pidotimod against experimental bacterial infections in mice // *Arzneimittelforschung*. 1994. Vol. 44. № 12A. P. 1417–1421.

¹³ Caramia G., Clemente E., Solli R. et al. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children // *Arzneimittelforschung*. 1994. Vol. 44. № 12A. P. 1480–1484.

¹⁴ Клиническая фармакология Тимогена / под ред. В.С. Смирнова. СПб., 2003.



терапии, предотвращения развития манифестной инфекции. Препарат Тимоген в лекарственной форме дозированного спрея активизирует клеточный и гуморальный иммунитет, обеспечивая защиту от вирусов и бактерий на входных воротах инфекции. Разрешен к применению у взрослых и детей с года. Препарат обладает системным и местным эффектом, высоким профилем безопасности, рН, близким к рН слизистой оболочки.

Механизм действия Тимогена заключается в том, что он активизирует синтез секреторного IgA и эндогенного ИФН, повышает активность клеточного иммунитета. Препарат показан в комплексной терапии различных инфекционных воспалительных заболеваний, сопровождающихся снижением показателей клеточного иммунитета, в целях профилактики угнетения иммунитета, кроветворения, процессов регенерации в посттравматическом и послеоперационном периодах, при проведении лучевой терапии или химиотерапии, использовании массивных доз антибиотиков, а также для профилактики и комплексной терапии вирусных и бактериальных, острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей.

Взрослым препарат назначают по одной дозе в каждый носовой ход два раза в сутки в течение десяти дней с лечебной целью или в течение 3–5 дней с профилактической целью, детям в возрасте от года до шести лет – по одной дозе в один носовой ход один раз в сутки, от семи до 14 лет – по одной дозе в каждый носовой ход один раз в сутки также в течение десяти дней с лечебной целью и 3–5 дней – с профилактической. Возможен повторный курс, но не ранее чем через месяц.

Таким образом, Тимоген можно применять в разные периоды забо-

левания: в продромальном периоде, в периоде клинических проявлений (на 2–6-й день), а также в периоде выздоровления для повышения уровня специфического иммунного ответа.

Препарат Тимоген поименован в методических материалах «Возможные механизмы формирования основных патологических процессов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, их профилактика, коррекция и реабилитация».

Важным вопросом современной педиатрической и оториноларингологической практики является лечение кашля. В современных методических рекомендациях, в том числе временных методических указаниях по лечению коронавирусной инфекции (COVID-19), предусмотрено назначение муколитических и отхаркивающих средств (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин) только при вязкой, трудно отделяемой мокроте. Как правило, при ОРВИ кашель развивается на 2–4-й день болезни и становится изнуряющим и самым выразительным симптомом к четвертому дню. При этом кашель может сохраняться до 14 дней.

Международный мультидисциплинарный комитет экспертов в 2012 г. разработал рекомендации по оценке кашля и его лечению у детей и взрослых. По определению экспертов, кашель – форсированный экспираторный маневр, обычно с сомкнутой голосовой щелью, который сопровождается характерными звуками. Острый кашель длится до двух недель, затяжной – 2–4 недели, хронический у детей – более четырех недель, хронический у взрослых – более восьми недель. Выделяют кашель специфический, неспецифический, рефрактерный¹⁵.

Острый кашель появляется при вирусных, оппортунистических, грибковых инфекциях и инфекци-

ях, связанных с гельминтной инвазией верхних дыхательных путей, а также в остром периоде бронхиальной астмы.

Зарубежные исследователи в публикациях 2020 г. акцентируют внимание на этиологии хронического кашля у детей. Это могут быть микоплазменная и хламидийная инфекции, коклюш, наличие усугубляющих факторов, таких как табачный дым, курение родителей. Кроме того, необходимо исключить гастроэзофагеальный рефлюкс, психогенный фактор, туберкулез, наличие инородного тела, хронические заболевания легких, бронхиальную астму и другие состояния и заболевания. Кашель у ребенка можно не лечить в случае острой респираторной инфекции вирусного происхождения. Такой кашель проходит самостоятельно в течение первых двух дней заболевания без последствий.

Кашель, возникший на фоне применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, проходит самостоятельно. При наличии факторов риска для исключения бронхиальной астмы на короткий срок (2–4 недели) проводят пробу с эквивалентом беклометазона. Повторная оценка проводится по истечении указанного срока. Пероральные глюкокортикостероиды (ГКС) при коклюше неэффективны. Кромоны и недокромил уменьшают кашель, обусловленный астмой у детей, рожденных преждевременно. Травяной сироп эффективнее теofilлина. Декстрометорфан ассоциируется с развитием неблагоприятных явлений. Антигистаминные препараты (АГП) не рекомендованы при хроническом кашле.

Мукоактивные препараты можно разделить на четыре группы: отхаркивающие, мукорегуляторы, муколитики, мукокинетики. Отхаркивающие препараты облегчают откашливание при сухом

¹⁵ Гибсон П.Дж., Чжан А.Б., Глазго Н.Дж. и др. Диагностика и лечение кашля у детей и взрослых. Основные положения австралийских рекомендаций SICADA // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2012. № 10. С. 28–34.



кашле, увеличивают количество мокроты за счет раздражения слизистой оболочки желудка и кашлевого центра (термопис, алтей, солодка, гвайфенезин). Мукорегуляторы применяют при влажном кашле. К ним относятся карбоцистеин, ГКС, макролидные антибиотики. Муколитики снижают вязкость мокроты, содержат ферменты, разрушающие пептидные связи между молекулами мокроты (АЦЦ). В свою очередь мукокинетики используются при навязчивом, малопродуктивном кашле (амброксол, бромгексин). Карбоцистеин – мукорегулирующий препарат, способствующий восстановлению мукоцилиарного клиренса, нормализации вязкости и увеличению секреции IgA. Препарат действует на протяжении всего респираторного тракта. Мукоцилиарный клиренс – выведение ринобронхиального секрета, обусловленное колебательными движениями ресничек однослойного многорядного мерцательно-эпителия слизистой оболочки. Мукоцилиарный транспорт – важнейший механизм, обеспечивающий санацию дыхательных путей, один из основных механизмов системы местной защиты, обеспечивает необходимый потенциал барьерной, иммунной и очистительной функции респираторного тракта. При нарушении мукоцилиарного клиренса возникают благоприятные условия для размножения бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*), усиления воспаления, образования слизистых пробок в бронхах. Нарушение мукоцилиарного клиренса наблюдается при острых и хронических инфекционных заболеваниях дыхательных путей, первичной цилиарной недостаточности, муковисцидозе, бронхиаль-

ной астме, хронической обструктивной болезни легких, трахеите, бронхите, пневмонии.

Флуифорт – современный лекарственный препарат на основе карбоцистеина лизиновой соли с доказанной эффективностью. Препарат восстанавливает секрецию иммунологически активного IgA, улучшает мукоцилиарный клиренс. Применяется при острых и хронических заболеваниях, которые сопровождаются вязкой, трудно отделяемой мокротой (трахеит, бронхит, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь) и слизью (воспалительные заболевания среднего уха, придаточных пазух носа – ринит, аденоидит, средний отит, синусит). Выпускается в двух лекарственных формах: сироп и гранулы. В форме сиропа разрешен к применению у детей с года, в гранулах – с 16 лет.

Флуифорт эффективно разжижает и выводит секрет из дыхательных путей: мокроту, слизистое отделяемое из носа и пазух. На фоне приема препарата уже к четвертому дню терапии уменьшается вязкость бронхиального секрета, причем этот эффект сохраняется в течение восьми дней после окончания лечения. Кроме того, карбоцистеина лизиновая соль повышает биодоступность антибиотиков, а значит, эффективность антибактериальной терапии¹⁶.

Флуифорт имеет преимущество перед ацетилцистеином в уменьшении кашля. У детей, получающих Флуифорт, объем мокроты и период ее продукции снижаются намного быстрее, чем у детей, принимающих ацетилцистеин¹⁷. Карбоцистеина лизиновая соль также способствует более быстрой эрадикации бактерий и клиническому выздоровлению и характеризуется улучшенной фармакокинетикой и переносимостью.

Для лечения сухого кашля у детей успешно применяют препарат Левопронт (леводропропизин), сироп. Его активность обусловлена периферическим действием на трахеобронхиальное древо. Препарат не вызывает угнетения дыхательного центра и не влияет на мукоцилиарный клиренс. Левопронт показан для лечения сухого непродуктивного кашля при фарингите, ларингите, остром трахеите, трахеобронхите, гриппе, бронхопневмонии, бронхиальной астме, эмфиземе легких, опухоли легких, аллергических и инфекционно-воспалительных заболеваниях дыхательных путей.

Профессор подробно остановилась на использовании местных антибактериальных препаратов при инфекционных заболеваниях респираторного тракта. Наиболее известным препаратом этой группы является Флуимуцил антибиотик ИТ (тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат). Тиамфеникол – антибиотик синтетического происхождения, представляющий группу амфениколов, применяемых парентерально и местно. Уникальность Тиамфеникола заключается в аэрозольном пути введения. На самом деле именно этот способ введения считается оптимальным при острых респираторных заболеваниях. Флуимуцил антибиотик ИТ – комплексное соединение. В его состав входят антибиотик тиамфеникол и муколитик ацетилцистеин. Тиамфеникол характеризуется широким спектром антибактериального действия. Помимо грамположительных и грамотрицательных бактерий он действует на микоплазму и хламидии. Ацетилцистеин быстро и эффективно разжижает мокроту, снижает вязкость и способствует ее отхождению.

¹⁶ Braga P.C., Allegra L., Rampoldi C. et al. Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine-lysine to patients with chronic bronchitis // *Respiration*. 1990. Vol. 57. № 6. P. 353–358.

¹⁷ Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батожагарлова Б.Ц. и др. Клиническая эффективность карбоцистеина лизиновой соли при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей // *Вопросы практической педиатрии*. 2011. № 5. С. 69–74.



При этом ацетилцистеин облегчает проникновение тиамфеникола в ткани нижних отделов дыхательных путей. При ингаляционном приеме тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат достигает очага воспаления посредством прямого проникновения. Продолжительность курса лечения – 5–10 дней. При тяжелой хронической патологии курс может быть продлен до шести месяцев. Следует учитывать, что Флуимуцил антибиотик ИТ нельзя сочетать с кодеин-содержащими противокашлевыми препаратами, Синекодом, Либексином.

Проведено исследование эффективности препарата Флуимуцил антибиотик ИТ в условиях поликлиники у 38 детей от трех месяцев до 15 лет с назофарингитом, аденоидитом и обструктивным бронхитом. В большинстве случаев препарат назначали с четвертого-пятого дня заболевания, когда неэффективность обычной терапии стала очевидна. Анализ динамики основных симптомов заболеваний показал, что выраженность заложенности носа, кашля, боли в горле, хрипов на фоне применения препарата Флуимуцил антибиотик ИТ значительно снижается.

Профессор М.С. Савенкова рассмотрела несколько клинических случаев.

Клинический пример 1. Мальчик, семь лет. Температура 37,6 °С, заложенность носа, носовое дыхание затруднено, густое отделяемое желто-зеленого цвета. Хрипов нет. Диагноз: острый назофарингит. В анамнезе: частые ОРВИ, отит, аденоидит, обструктивный бронхит. Ребенок страдает аллергическим ринитом. При обследовании выявлены сочетанная герпесвирусная инфекция, цитомегаловирус, ВЭБ. Аллергоанамнез отягощен: фитотерапия запрещена, множественная аллергия на лекарственные препараты. На третий день болезни осмотрен педиатром – усиление заложенности

носа, кашля. В качестве терапии назначен Флуимуцил антибиотик ИТ 250 мг + 2 мл физраствора два раза в течение пяти дней. На десятый день болезни ребенок осмотрен ЛОР-врачом: слизистогнойный характер содержимого, острый синусит, двусторонний катаральный отит. На рентгенограмме – признаки этмоидита и фронтита. К схеме лечения добавлены Клацид в суспензии и противовирусные, иммуномодулирующие препараты. После этого на фоне проводимой терапии состояние больного нормализовалось.

Клинический пример 2. Мальчик, четыре года. Слабость, малопродуктивный кашель, насморк. На третий день болезни – температура 37,2 °С, носовое дыхание затруднено, слизистое отделяемое. Диагноз: острая инфекция дыхательных путей неуточненная. Аллергоанамнез не отягощен. На пятый день болезни – гнусавый голос, мелкопузырчатые хрипы в задних отделах легких под лопаткой и единичные сухие свистящие хрипы. С помощью полимеразной цепной реакции выделен риновирус. Диагноз: острый обструктивный бронхит.

Ребенку назначен Флуимуцил антибиотик ИТ 250 мг + 2 мл физраствора два раза в течение пяти дней. На десятый день болезни ребенок стал активным. Состояние удовлетворительное, кашель редкий, влажный, хрипов нет.

Клинический пример 3. Девочка, два года десять месяцев. Температура 39,7 °С, насморк, сухой кашель. Высокая температура сохранялась два дня. Родители лечили ребенка самостоятельно Нурофеном, Аскорилом. На третий день болезни девочка осмотрена педиатром. Состояние средней тяжести. Зев гиперемирован, носовое дыхание затруднено, слизистое отделяемое. Экспресс-тест на грипп А положительный. Диагноз: острый назофарингит на фоне гриппа А. Аллергоанамнез не отягощен.

Назначен осельтамивир + ибупрофен 100 мг/5 мл. На восьмой день заболевания влажный кашель усилился, зев гиперемирован, гнусавый оттенок голоса, слизь густая. Девочка осмотрена ЛОР-врачом. Диагноз: аденоидит. Назначен Флуимуцил антибиотик ИТ 250 мг + 2 мл физраствора два раза в течение пяти дней и Тантум верде. На 14-й день болезни отмечался редкий влажный кашель, состояние улучшилось. В данном случае назначение системного антибиотика не потребовалось.

Клинический пример 4. Мальчик, три года, из группы ЧБД. Заболел остро с повышением температуры до 38 °С, сухого кашля, выраженных симптомов ринита в течение четырех дней. Зев гиперемирован, миндалины увеличены, отделяемое гнойное. Явления обструкции. Установлен диагноз острого бронхита. Выявлены: аденовирус + грипп А + риновирус. Ребенку назначен Флуимуцил антибиотик ИТ 125 мг два раза в сутки в течение четырех дней. На второй день лечения температура нормализовалась, через четыре дня исчезло гнойное отделяемое. При повторном осмотре зев негиперемирован. Обструктивный компонент купирован без назначения бронхолитиков.

Клинический пример 5. Девочка, три с половиной года. Ребенок из двойни. Жалобы на длительный кашель – более двух месяцев. Аналогичные симптомы отмечались у брата-близнеца. Мать перенесла правостороннюю пневмонию, осложненную плевритом. При осмотре – ослабленное дыхание, сухие свистящие хрипы, рассеянные, влажные с двух сторон. Кашель влажный, навязчивый, болезненный. Мокрота серая, необильная. Множественные лимфатические узлы. На рентгенограмме – усиление сосудистого рисунка. На теле обнаружена сыпь (мелкопятнистая, необильная), типа аллергической. Диагноз: острый бронхит.



Согласно результатам комплексного обследования, РС-вирусная, микоплазменная инфекция (*St. salivarius*).

Ребенку были назначены Флуимуцил антибиотик ИТ (125 мг два раза в сутки в течение семи

дней) ингаляционно, пробиотик, иммуномодулирующий препарат. На третий день отмечалось улучшение. К седьмому дню терапии кашель исчез.

Таким образом, Флуимуцил антибиотик ИТ позволяет преду-

предить развитие бактериальных осложнений, сократить срок лечения. При бронхитах у детей введение препарата Флуимуцил антибиотик ИТ помогает избежать либо снизить частоту назначения системных антибиотиков.

Вирусные и бактериальные инфекции ЛОР-органов. Пути решения проблемы

Семинар продолжила д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Татьяна Ильинична ГАРАЩЕНКО. Она рассказала о терапевтических подходах к лечению вирусных и бактериальных инфекций ЛОР-органов.

В XXI в. проблема распространения и лечения инфекционных заболеваний остается чрезвычайно актуальной. В последние десятилетия в мире наблюдаются ежегодные эпидемии и пандемии гриппа. Кроме того, вирусы гриппа уносят огромное число человеческих жизней. Особую озабоченность вызывают развивающаяся резистентность вирусов к этиотропным препаратам и их уникальная изменчивость.

Согласно современным данным, ОРВИ составляют 90% всех инфекционных заболеваний, а по уровню смертности занимают второе место среди всех причин. С вирусными инфекциями связаны экономические потери. Так, из-за пандемии коронавирусной инфекции увеличилась безработица, снизились доходы людей, а также мелких и крупных предприятий. Пострадала экономика многих стран. Экономический ущерб от пандемии еще предстоит подсчитать.

По данным ВОЗ, максимальный риск летального исхода гриппа и ОРВИ отмечается у коморбидных пациентов – с сочетанием заболеваний сердечно-сосудистой системы, заболеваниями легких, а также сахарного диабета. У па-

циентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией и заболеваниями легких показатель избыточной смертности достигает 870 случаев на 100 тыс. населения, сахарным диабетом и заболеваниями сердца – 481 случай на 100 тыс. населения. При коронавирусной инфекции эти факторы также называются ведущими в исходе заболевания. Отмечается чрезвычайно высокий риск летальных исходов у пациентов с хроническими заболеваниями.

Распространенность гриппа и ОРВИ в возрастных группах разная. Чаще болеют дети на первом году жизни – от двух до 12 эпизодов в год. По достижении двухлетнего возраста частота заболеваемости снижается за счет формирования иммунитета. В школьном возрасте заболеваемость ОРВИ и гриппом снова возрастает. Около 50% случаев приходится на детей в возрасте до 14 лет. Взрослые болеют в среднем 2–4 раза в год гриппом или ОРВИ. Во время эпидемий поражается 10–20% всего населения, причем до 40–60% лиц старшего возраста. Грипп в популяции преимущественно отмечается среди детского контингента (до пятилетнего возраста), беременных, лиц с иммунодефицитным состоянием, пожилых людей старше 65 лет, детей и взрослых с хроническими соматическими заболеваниями, лиц младше 19 лет, длительно употребляющих аспирин. Возрастает частота тяжелых форм инфекционных респираторных заболеваний и летальных исходов.

На текущий момент в мире циркулирует свыше 200 возбудителей респираторной инфекции. Среди них не только вирусы гриппа групп А, В, С, но и коронавирусы, аденовирусы, энтеровирусы, риновирусы, реовирусы, вирусы парагриппа, РС-вирус. В 25–30% случаев в инфекционном процессе одновременно участвуют несколько возбудителей, не только вирусной, но и бактериальной природы. Так, среди клинических особенностей течения гриппа А/Н1N1/California, которым болели в основном пациенты в возрасте до 30 лет, наблюдалось тяжелое течение болезни с частыми осложнениями в виде внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии с высокой летальностью.

Следует отметить, что клинические поражения легких у пациентов с этим видом гриппа во многом схожи с эпидемиологической картиной современной коронавирусной инфекции. Причины смертности – дыхательная недостаточность, пневмония (быстрое течение бактериальной инфекции, приводящее к сепсису), высокая температура, обезвоживание и нарушение электролитного баланса.

Среди этиологических агентов острых инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов особое значение имеют вирусы – триггеры вторичных бактериальных инфекций и обострений хронических заболеваний респираторного тракта. Вирусы нарушают мукоцилиарный клиренс и способствуют колонизации дыхательных путей бактериальной флорой.

Наиболее тяжелые последствия наблюдаются при сочетании вирусной инфекции с пневмокок-



ковой, а также с возбудителями, такими как микоплазмоз и хламидиоз. Подобное сочетание нередко является причиной развития неблагоприятных исходов у взрослых и детей.

Как известно, вирусная пневмония при гриппе развивается в первые два дня от начала заболевания и всегда протекает крайне тяжело. Преобладают симптомы интоксикации и синдром острого повреждения легочной ткани, который может трансформироваться в острый респираторный дистресс-синдром. Вирусно-бактериальная пневмония развивается на первой неделе заболевания гриппом. Частыми возбудителями в этом случае являются *St. pneumoniae*, *S. aureus*, реже *H. influenzae*. Бактериальная пневмония обычно отмечается на второй неделе заболевания.

Осложнения ОРВИ развиваются в полости носа, носовых пазухах и среднем ухе. Это острые средние, экссудативные, рецидивирующие и хронические отиты, риносинуситы, эпиглоттиты, заглоточные абсцессы. Не исключены морфологические поражения, внутричерепные осложнения, в основном у детей. При менингите, обусловленном пневмококковой инфекцией, умирает каждый шестой ребенок, а половина выживших остается инвалидами (задержка психического развития, эпилепсия, тугоухость).

Еще одно осложнение, с которым можно столкнуться на фоне вирусной инфекции, – эпиглоттит. Его очень сложно дифференцировать от подскладочных ларингитов, которые нередко встречаются в детском возрасте. Эпиглоттит чаще вызывается гемофильной палочкой типа В. Это жизненно угрожающее состояние, которое может привести к летальному исходу в течение короткого периода времени, особенно у детей. Вакцинация против гемофильной палочки в европейских странах до минимума снизила распространение этого заболевания.

Вирусный ларинготрахеобронхит также может привести к тяжелому состоянию, особенно в детском возрасте. Дети имеют специфическое строение подскладочного пространства, поэтому у них повышен риск развития стеноза гортани, что может привести к летальному исходу из-за прекращения дыхания.

В связи с высокой распространенностью инфекционных заболеваний респираторного тракта и риском осложнений в клинической практике сложилась тенденция к раннему и необдуманному назначению антибактериальных препаратов. Сегодня всемирное медицинское сообщество широко обсуждает вопросы сокращения применения антибиотиков на амбулаторном этапе в целях предотвращения формирования резистентности у возбудителей заболеваний.

Достаточно частым осложнением ОРВИ и гриппа у детей является острый риносинусит. Он определяется как внезапное появление двух и более симптомов: заложенность носа, бесцветные или светлые выделения из носа, кашель в любое время суток. Симптомы сохраняются до 12 недель. Особенно долго могут протекать у пациентов с аллергией. Наиболее частые возбудители риносинусита – вирусы (риновирус, вирусы гриппа и парагриппа, РС-вирус, адено- и коронавирусы) и бактерии (*St. pneumoniae*, *H. influenzae* и др.).

Очевидно, что воспаление – защитная реакция организма. Воспаление помогает организму избавиться как от инициальной причины повреждения клеток микробами, токсинами, так и последствий повреждения – некротизации клеток и тканей.

Острый риносинусит начинается с проникновения возбудителя через естественные соустья из средних и верхних носовых ходов в околоносовые пазухи. При этом повреждается эпителий, возникает отек слизистой оболочки,

происходит обструкция соустьев околоносовых пазух отечной слизистой оболочкой. Снижается мукоцилиарный клиренс, повышаются вязкость вырабатываемой слизи и ее застой в синусе. Таким образом, создаются условия для развития патологического процесса и присоединения бактериальной инфекции.

Вирусным считается острый риносинусит с любыми ринологическими симптомами, возникающими на фоне ОРВИ и сохраняющимися не более десяти дней, в отсутствие признаков бактериального риносинусита.

При риносинусите, вызванном вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусом, РС-вирусом, вирусом Коксаки, наблюдается заложенность носа с выраженным отеком. На фоне инфекции, обусловленной РС-вирусом, также развивается бронхообструктивный синдром. Особенно тяжелое течение наблюдается у пациентов с аллергией. В то же время для ряда вирусов характерны сильно выраженная ринорея, обильные выделения из полости носа. Речь, в частности, идет о риновирусе, коронавирусе, метапневмовирусе, реовирусе. У больных могут развиваться бронхит, назофарингит, трахеит.

Роль иммунного ответа на атаку патогенов в верхних дыхательных путях переоценить сложно. При адекватном иммунном ответе заболевание не развивается, протекает в легкой или среднетяжелой форме.

Недостаточность иммунного ответа в области верхних дыхательных путей в системе мукозального иммунитета способна приводить к длительному вирусному носительству. При нормальном иммунитете элиминация вируса со слизистой оболочки происходит через 11 дней, при иммунодефиците – в течение полутора месяцев.

Особую роль в развитии острого риносинусита у детей, особенно грудного и раннего возраста, играют такие факторы, как анато-



мо-физиологические особенности полости носа и пазух, незрелость иммунной системы. Возрастная незрелость слизистой оболочки дыхательных путей служит фактором риска развития острого воспалительного процесса. Это обусловлено снижением активности полинуклеаров, продукции ИФН-альфа и ИФН-гамма, цитотоксической активности естественных клеток-киллеров, синтеза IgG и секреторного IgA.

По словам американского инфекциониста Дж. Барлетта, нет противовирусных препаратов, эффективность которых при лечении пациентов с инфекцией верхних отделов дыхательных путей была бы установлена. Поэтому основу лечения вирусных инфекций составляют симптоматическая терапия и заложенная генетически излечивающая сила природы самого человека. Цель лечения вирусной инфекции – активно подавить вирусную атаку, предотвратить развитие бактериальной суперинфекции, чтобы не допустить поражения органов и тканей.

Среди различных факторов риска развития острого риносинусита особое место занимают аллергены. Не случайно пациенты с аллергическим ринитом наиболее подвержены поражению околоносовых пазух. На фоне аллергического воспаления развивается воспаление, приводящее к острому риносинуситу. Такое течение не требует назначения специфических противовирусных и антибактериальных препаратов в отсутствие осложнений. Более сложная клиническая картина может развиваться на фоне сочетания аллергического ринита и сезонного ОРВИ инфекционной этиологии. Сложность лечения ОРВИ у пациентов с аллергией, особенно из группы ЧБД, связана со схожестью симптомов (ринорея, зуд, чихание, конъюнктивит),

особенностями иммунного ответа. У длительно и часто болеющих детей может развиваться иммунная недостаточность – слишком высокая частота иммунодефицитов, игнорирование длительного периода обучения иммунной системы, недостаточное внимание состоянию местных защитных реакций, прежде всего слизистых оболочек верхних дыхательных путей. У ЧБД могут иметь место не только аллергические заболевания верхних дыхательных путей, но и бронхиальная астма. У пациентов с аллергией ОРВИ нередко характеризуются тяжелым течением, наблюдаются торпидность к традиционным схемам лечения и частые осложнения. Подход к лечению ОРВИ и гриппа подразумевает поэтапную схему. При этом на первый план выходят дезинтоксикационная, противовоспалительная и жаропонижающая терапия. Противовирусную терапию применяют на любом этапе лечения. Сроки антибактериальной терапии (при необходимости) желательно снижать до пяти-шести дней.

Задачи стартовой терапии при ОРВИ:

- ✓ блокада репликации вируса до начала генерализации инфекционного процесса и развития устойчивой виремии, снижение вероятности диссеминации вирусной инфекции;
- ✓ подавление цитокинового шторма, остановка провоспалительного ответа, ограничение очага инфекции;
- ✓ уменьшение продукции активных радикалов кислорода, способствующих изменчивости вируса и проявлению его патогенности¹⁸.

Одна из первоочередных задач лечения любой респираторной инфекции – уменьшение тяжести клинических проявлений. Симптоматическая терапия снимает симптомы заболевания, улуч-

шая качество жизни пациентов. Выбор симптоматической терапии определяется характером и тяжестью клинических проявлений гриппа и ОРВИ.

Для лечения ОРВИ и гриппа выделяют несколько групп лекарственных препаратов. Прежде всего это анальгетики, противокашлевые препараты, муколитики, местные анестетики (при боли в горле), назальные деконгестанты, солевые растворы для промывания полости носа, антихолинергические средства и АГП. При гриппе также применяют препараты, уменьшающие отек полости носа за счет рефлекторного воздействия на тройничный нерв.

ОРВИ имеют вирусную этиологию, и прибегать к антибиотикам, тем более в стартовой терапии, абсолютно бессмысленно.

Как отмечают эксперты ВОЗ, парацетамол и ибупрофен – единственные наиболее безопасные анальгетики-антипиретики, рекомендованные для использования в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств. В настоящее время опубликованы исследования, результаты которых подтверждают целесообразность применения комбинации ибупрофена и парацетамола. Хотя одновременный прием двух средств одной группы традиционно считается нерациональным. Разнонаправленность терапевтических эффектов ибупрофена и парацетамола делает подобную комбинацию не только возможной, но и желательной. Одномоментный прием взаимодополняющих друг друга активных веществ при оптимальном соотношении доз обеспечивает полноту фармакологического эффекта¹⁹.

Следует отметить, что комбинированные препараты парацетамола и ибупрофена (Ибуклин)

¹⁸ Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: временная рациональная и этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным. М., 2018.

¹⁹ Овсянникова Е.М., Коровина Н.А. Вопросы оптимального выбора нестероидных противовоспалительных средств в педиатрической практике // Медицинский совет. 2014. № 6. С. 36–40.



содержат сниженные дозы действующих веществ, что сводит к минимуму риск развития побочных эффектов. Комбинацию парацетамола и ибупрофена можно успешно применять при коронавирусной инфекции для купирования лихорадки, гипертермического синдрома. Благодаря инновационным формам лекарственных препаратов комбинированная противовоспалительная терапия используется как у взрослых, так и у детей.

Противовирусная терапия предполагает применение прежде всего препаратов, направленных на разные стадии репродукции вирусов и зарегистрированных для лечения гриппа. Имеются в виду блокаторы М-ионного канала (амантадин, ремантадин, Орвирем), ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир, перамивир), ингибиторы слияния гемагглютинаина (Арбидол), блокаторы NP-белка (Ингавирин), направленные на ингибирование РНК и ДНК вирусов (рибавирин). Ряд препаратов имеют широкий спектр применения: ИФН (Гриппферон, Виферон, Кипферон и др.), индукторы ИФН, иммуномодуляторы (Кагоцел, Амиксин, Деринат, Анаферон, Имунорикс, Эргоферон и др.). Универсальность противовирусного действия ИФН заключается в том, что они блокируют трансляцию вирусных матриц с последующим разрушением информационной РНК вируса. Поэтому ИФН в первую очередь рекомендуются для использования в комплексной терапии ОРВИ у детей с иммунодефицитом.

При инфекционных респираторных заболеваниях применяются деконгестанты. Назальные деконгестанты – одни из самых широко используемых классов лекарственных препаратов. Группа пре-

паратов оксиметазолина обладает мощным противовирусным действием. Противовирусная активность, характерная для оксиметазолина, сочетается с мощной противовоспалительной реакцией.

Результаты плацебоконтролируемых исследований демонстрируют, что оксиметазолин сокращает длительность лечения вирусного ринита с шести до четырех дней и обеспечивает быстрое наступление эффекта²⁰.

В российском клиническом руководстве по лечению острых инфекций дыхательных путей у детей (2018 г.) оксиметазолин (Називин) рекомендуется в качестве деконгестанта первой линии как препарат, соответствующий всем требованиям безопасности и эффективности. Деконгестанты одобрены для лечения острых респираторных инфекций у детей всех возрастов при персонализированном подходе к терапии. Однако не следует забывать о побочных эффектах деконгестантов при неправильном и длительном использовании. Передозировка некоторых деконгестантов способна вызывать кардиотоксический эффект: брадикардию, тахикардию, нарушение уровня артериального давления. При длительном применении нафазолина могут развиваться головная боль, сегментарный спазм сосудов, ишемический инсульт. Кроме того, многие современные деконгестанты содержат консерванты (бензалкония хлорид), характеризующиеся цитотоксичностью, вызывают гиперсекрецию, зуд и жжение слизистой оболочки носа, замедляют мукоцилиарный транспорт.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) ог-

раничивает использование деконгестантов в детском возрасте.

Широкая линейка препарата Називин обеспечивает персонализированный подход к терапии в любом возрасте, позволяет быстро купировать симптомы ринита у детей с острыми и хроническими респираторными заболеваниями. Препарат оказывает противовирусное и противовоспалительное действие. По данным метаанализа многоцентровых исследований, у детей в возрасте до 12 месяцев на фоне применения Називина (0,01%) улучшается дыхание, уменьшаются симптомы ринита, нарушения сна.

К деконгестантам, назначаемым пациентам с аллергическим ринитом, предъявляются следующие требования:

- сниженный риск развития медикаментозного ринита;
- возможность пролонгированного применения до начала противоотечного действия топических ГКС;
- комбинированный состав – деконгестанты с АГП, антихолинергическими, репаративными препаратами;
- отсутствие консервантов;
- отсутствие влияния (или минимальное влияние) на функцию мерцательного эпителия.

В обновленных рекомендациях по лечению острого и хронического синусита и назальных полипов (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps, EPOS-2020) обозначены деконгестанты для стартовой терапии ОРВИ у взрослых и детей и лечения хронического ринита с высоким уровнем доказательности²¹.

При ринорее могут использоваться комбинации препаратов. Разработаны комбинированные формы для конкретных ситуаций, с которыми сталкиваются врачи в клинической практике, – топи-

²⁰ Gwaltney J.M., Hendley J.O., Simon G., Jordan W.S. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response // JAMA. 1967. Vol. 202. № 6. P. 494–500.

²¹ Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 // Rhinology. 2020. Vol. 58. № 29. P. 1–464.



ческие деконгестанты + ГКС + антибиотик, деконгестанты с АГП, муколитиками или фитомаслами. В педиатрической практике эффективность продемонстрировал ксилометазолин, предотвращающий возникновение осложнений со стороны среднего уха и околоносовых пазух, улучшающий дренаж околоносовых пазух и аэрацию воздухоносных полостей среднего уха²².

Препарат для назального использования ксилометазолин (Отривин) содержит дополнительные компоненты, позволяющие увеличить период применения до десяти дней. Сорбитол уменьшает вязкость слизи, помогая реснитчатому эпителию работать эффективнее, а гипромеллоза является увлажнителем, уменьшает симптомы раздражения и сухости. Благодаря этим компонентам Отривин бережно относится к слизистой оболочке полости носа, уменьшает ощущение сухости и жжения и может применяться до десяти дней. Препарат подходит для лечения ринореи у детей с аллергией, поскольку обладает дополнительными свойствами и доказанной безопасностью.

Для симптоматического лечения отека и гиперемии носовой полости, ОРВИ с явлениями ринита, острого аллергического ринита, синусита, поллиноза разработан препарат Отривин Комплекс (спрей), который содержит ксилометазолин и ипратропия бромид. Отривин Комплекс позволяет избежать потенциального седативного эффекта, присутствующего АГП первого поколения. Отривин Комплекс может стать препаратом выбора для пациентов, уже принимающих перо-

ральные АГП, но все еще страдающих ринитом. Длительность применения препарата – семь дней.

В состав нового препарата оксиметазолина – Отривин Экспресс дополнительно входят ментол и эвкалиптол. Препарат уменьшает отек слизистой оболочки, снижает выработку носовых выделений, облегчает носовое дыхание. Разрешен к применению у взрослых и детей с 12 лет.

К группе лекарственных препаратов местного спектра действия, используемых с целью симптоматического лечения простудных и аллергических заболеваний, сопровождающихся острым ринитом, относится хорошо известный препарат фенилэфрин.

В настоящее время при рините назначают комбинированные препараты, в частности капли для носа Виброцил, в состав которых входят фенилэфрин и диметинден. Фенилэфрин оказывает сосудосуживающее, противоотечное действие, а диметинден – антигистаминное. На фоне применения Виброцила улучшается сообщение между полостью носа и параназальными синусами и уменьшается отек слизистой оболочки носа²³.

Виброцил рекомендован в качестве препарата выбора для симптоматической терапии острого ринита при острых респираторных инфекциях у детей с аллергическим ринитом²⁴.

При ЛОР-патологии, особенно осложненной аллергическим ринитом, крайне важна профилактика носовых кровотечений. Сухость полости носа развивается при атрофических ринитах на фоне применения топических деконгестантов и топических

ГКС. Одним из важных компонентов восстановления слизистой оболочки полости носа является декспантенол. Он оказывает стимулирующее действие на поврежденную слизистую оболочку, способствует выраженному ускорению эпителизации поврежденной поверхности, уменьшению роста грануляции. Доказано положительное влияние декспантенола в виде монопрепарата на работу мерцательного эпителия²⁵.

Итак, деконгестанты следует назначать короткими курсами в течение 5–7 дней для облегчения симптоматики ринита. При этом предпочтение надо отдавать наиболее современным и безопасным средствам.

АГП занимают особое место в лечении инфекционных заболеваний респираторного тракта благодаря способности подавлять воспаление, уменьшать аллергические реакции. АГП последнего поколения, например левоцетиризин, обладают выраженными противовоспалительными свойствами. Как уже отмечалось, АГП второго поколения лишены недостатка своих предшественников и не оказывают седативного эффекта, а также не влияют на когнитивные функции. Клинический эффект левоцетиризина (Аллервэй) наступает через 12 минут. Продолжительность и выраженность антигистаминного эффекта зависят от способности молекулы длительно связываться с H1-рецептором. Левоцетиризин (Аллервэй) стабильно удерживает связь с рецепторами в течение 24 часов. Левоцетиризин демонстрирует хороший эффект в отдаленном периоде. Крайне важно, что АГП, особенно группы лево-

²² Морозова С.В. Профилактика осложнений острого инфекционного ринита у детей // РМЖ. Педиатрия. 2013. № 24. С. 1–4.

²³ Елисеева Т.И., Красильникова С.В., Калиновский В.В. Влияние комбинированных препаратов на содержание назального оксида азота у детей с бронхиальной астмой // Лечащий врач. 2011. № 11. С. 92–95.

²⁴ Карпова Е.П., Соколова М.В. Терапия острого ринита при острых респираторных инфекциях у детей с аллергическим ринитом // Справочник поликлинического врача. 2010. № 11. С. 38–42.

²⁵ Verse T., Klöcker N., Riedel F. et al. Dexpanthenol nasal spray in comparison to dexpanthenol nasal ointment. A prospective, randomised, open, cross-over study to compare nasal mucociliary clearance // HNO. 2004. Vol. 52. № 7. P. 611–615.



цетиризина, обладают не только противовоспалительным, но и противоотечным эффектом. За счет многофакторного действия АГП оказывают системный эффект, поэтому широко применяются и рекомендуются для лечения такого симптомокомплекса, как заложенность носа, ринорея, чихание.

Исследование XPERT с участием свыше 500 пациентов с персистирующим аллергическим ринитом из разных стран стало первым, в котором H1-АГП левоцетиризин принимали на протяжении шести месяцев, что повлекло за собой поправки в клинические рекомендации и инструкцию по применению препарата. В ходе исследования на фоне терапии левоцетиризином зарегистрированы быстрое наступление эффекта и повышение качества жизни пациентов с аллергическим ринитом²⁶.

Таким образом, стратегия лечения респираторных заболеваний предусматривает назначение пациентам с атопией АГП второго поколения с противовоспалительным эффектом. Конечно, необходимо помнить, что выбор лекарственной формы препарата определяется возрастом ребенка.

Согласно современным согласительным документам, при заболеваниях верхних дыхательных путей можно использовать препараты природного происхождения. Эксперты ВОЗ сообщают о необходимости расширения вариантов лечения ОРВИ за счет разработки эффективных противовирусных препаратов для наиболее значимых патогенов и безопасных и эффективных модификаторов биологических реакций.

В EPOS уже с 2012 г. в алгоритм ведения пациентов с острыми

респираторными заболеваниями наряду со стандартными схемами терапии включены фитопрепараты, способствующие подавлению вирусов и оказывающие многофакторное воздействие на слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Так, доказана противовирусная активность препарата растительного происхождения Умкалор. Он подавляет репликацию основных вирусов – возбудителей ОРВИ за счет блокирования гемагглютининов и ингибирования нейраминидазы на поверхности вирусов. Умкалор способствует снижению частоты назначения антибактериальной терапии при острых синуситах.

В отечественных рекомендациях по лечению острого риносинусита указано на необходимость применения противовирусных препаратов в комплексном лечении острого вирусного риносинусита. Предусмотрено применение препаратов природного происхождения с противовирусной активностью. Синупрет обладает широким противовирусным действием, способствует повышению противовирусного иммунитета – облегчению симптомов острого заболевания и снижению заболеваемости острыми респираторными инфекциями.

Биорегуляционный подход к лечению респираторных инфекций основан на принципе активации собственных резервов организма. На сегодняшний день медицинским сообществом признается целесообразность внедрения в клиническую практику лекарственных средств, созданных из природных компонентов, обладающих противовоспалительным, противомикробным и противоаллергическим действием.

На фармацевтическом рынке представлены гомеопатические препараты с доказанной эффективностью и безопасностью. Так, препарат Инфлюцид – индуктор ИФН оказывает широкое противовирусное, противовоспалительное, иммуностимулирующее действие. Доказана эффективность многокомпонентного гомеопатического препарата Гирель в качестве симптоматического средства при острых респираторных вирусных инфекциях, в том числе гриппе. Он эффективно ингибирует пролиферацию вирусов, вызывающих инфекцию дыхательных путей²⁷.

В свою очередь гомеопатический препарат Энгистол используют в качестве средства, активирующего неспецифические защитные механизмы организма в комплексной терапии простудных заболеваний и гриппозных состояний. По данным ряда авторов, Энгистол активен против аденовирусов, вирусов простого герпеса, РС-вируса, риновирусов. Кроме того, на фоне терапии Энгистолом увеличивается выработка ИФН-альфа, по данным иммуноферментного анализа²⁸.

Для воздействия на слизистую оболочку полости носа важно употреблять препараты, которые не только снимают и подавляют воспаление, нормализуют иммунную функцию, но также оказывают противовирусное действие. Известный препарат Эуфорбиум композитум в форме назального спрея характеризуется многоцелевым действием, показан для лечения ринитов различной этиологии и хронического синусита. Он эффективно подавляет активность ряда респираторных вирусов. По эффективности

²⁶ Bachert C., Bousquet J., Canonica G. et al. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 114. № 4. P. 838–844.

²⁷ Glatthaar-Saalmüller B. In vitro evaluation of the antiviral effects of the homeopathic preparation Gripp-Heel on selected respiratory viruses // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2007. Vol. 85. № 11. P. 1084–1090.

²⁸ Roeska K., Seilheimer B. Antiviral activity of Engystol® and Gripp-Heel®: an in-vitro assessment // J. Immune Based Ther. Vaccines. 2010. Vol. 8. P. 6.



Эуфорбиум композитум не уступает ксилометазолину²⁹. В его состав кроме классических гомеопатических препаратов входят дополнительные возможности в лечении не только обычных и аллергических, но и вазомоторных ринитов, полипоза носа, медикаментозного ринита, атрофических, гиперпластических ринитов.

Хорошо зарекомендовал себя в клинической практике препарат природного происхождения для лечения травм и воспалительных заболеваний Траумель. Он воздействует на различные аспекты воспалительного процесса, обеспечивает противовоспалительное действие и корректирует влияние воспаления на ткани тела, купирует воспаление, в том числе слизистой оболочки, облегчает боль, ускоряет восстановление после травмы.

Рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините (РАДАР) содержит раздел «Альтернативные методы лечения аллергических ринитов. Комплементарная медицина». В нем перечислен ряд комплексных гомеопатических препаратов, которые можно применять у пациентов с аллергическим ринитом. Достойное место в схеме лечения острых респираторных заболеваний занимают изотонические и гипертонические растворы для промывания полости носа.

Профессор Т.И. Гаращенко представила результаты собственного исследования эффективности включения в терапию детей в возрасте 6–14 лет с инфекционным риносинуситом гипертонического раствора Аквалор Форте. 100 участников исследования были разделены на равные группы. Пациенты одной группы получали Аквалор Форте три раза в день (при необходимости

чаще), пациенты другой – Тизин Ксило (ксилометазолин) два-три раза в день. На четвертый-пятый визит выраженность симптома «заложенность носа» была ниже в группе Аквалора Форте. На заключительных визитах исследования установлено статистически значимо более выраженное снижение субъективных и объективных симптомов заболевания в группе Аквалора Форте, что свидетельствует о более быстром купировании инфекционного риносинусита при использовании гипертонического раствора в качестве монотерапии по сравнению с традиционным использованием топических сосудосуживающих средств.

Препарат Аквалор ПРОТЕКТ – инновационное натуральное средство на основе морской воды для профилактики и лечения ринита. Иммуностимулирующее, увлажняющее, противовоспалительное, кровоостанавливающее и регенерирующее действие обусловлено наличием в составе препарата экстракта бурых водорослей. Морская вода и бурые водоросли содержат йод, который уничтожает патогенную флору – бактерии, вирусы и грибы и препятствует ее размножению. Ионы кальция и магния, содержащиеся в морской воде, стимулируют мукоцилиарный транспорт.

Применение растворов для орошения и промывания носа рекомендовано и при аллергических процессах. Такие растворы не только благоприятно воздействуют на слизистую оболочку, но и способствуют элиминации избыточного количества аллергенов. Кроме того, они снижают риск развития побочных эффектов на фоне применения топических ГКС, уменьшают тяжесть течения аллергического ринита.

В стратегии лечения ОРВИ и гриппа важное место занимают муколитические средства. Возникновение кашля связано с нарушением реологических свойств секрета, который образуется в околоносовых пазухах и среднем ухе. Поэтому мукоактивные препараты применяют не только при рините, но также аденоидите, экссудативном отите, аллергическом рините. К так называемым ЛОР-муколитикам относят ацетилцистеин, карбоцистеин, фитопрепараты. Многочисленные исследования подтверждают, что N-ацетилцистеин уменьшает колонизацию микроорганизмов на слизистой оболочке, препятствует их фиксации в носоглотке, снижает клинические проявления воспалительных процессов.

Комбинация муколитика (ацетилцистеин) с антибиотиками (тиамфеникол) улучшает протокол лечения инфекционных заболеваний респираторного тракта. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат оказывает антибактериальный, муколитический и антиоксидантный эффект. Препарат позволяет снизить выраженность клинических симптомов заболевания, воздействует на микрофлору околоносовых пазух.

Препарат растительного происхождения Синуфорте применяют при воспалительных заболеваниях околоносовых пазух и полости носа. Препарат является мукостимулятором. Он воздействует на чувствительные рецепторы тройничного нерва в области среднего носового хода и вызывает рефлекторную секрецию в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазухах. Эффективность препарата Синуфорте при риносинусите подтверждена в открытых сравнительных и плацебоконтролируемых исследованиях, прове-

²⁹ Ammerschläger H., Klein P., Weiser M., Oberbaum M. Treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract – comparison of a homeopathic complex remedy with xylometazoline // Forsch. Komplementarmed. Klass. Naturheilkd. 2005. Vol. 12. № 1. P. 24–31.



денных в России, Европе и США. Препарат Синуфорте при использовании в комплексной терапии повышает эффективность системной антибактериальной терапии при остром риносинусите³⁰.

Наблюдения показали, что применение Синуфорте является неинвазивной альтернативой дренажным методикам у подростков с острым риносинуситом³¹. Докладчик прокомментировала результаты простого открытого рандомизированного сравнительного исследования эффективности препарата Синуфорте у больных риносинуситом и экссудативным средним отитом³². Пациентов разделили на три группы. Во всех группах назначали комплексную терапию. Пациенты первых двух групп дополнительно получали Синуфорте в разных дозах (1,3 и 0,65 мг ежедневно в течение 6–8 дней). Зафиксирована высокая эффективность препарата Синуфорте при остром риносинусите легкой и средней степени тяжести и экссудативном среднем отите. Применение препарата Синуфорте в составе комплексной терапии позволяет уменьшить симптомы заболеваний, снизить необходимость в проведении дренажных процедур, способствует сокращению длительности антибактериальной терапии.

Зарубежные и российские исследователи доказали эффективность монотерапии препаратом Синуфорте при остром риносинусите^{33, 34}.

Российскими учеными получены данные, что добавление

Синуфорте к антибиотикотерапии позволяет ускорить выздоровление больных риносинуситом. Кроме того, добавление Синуфорте к антибиотикотерапии в четыре раза сокращает количество обострений хронического риносинусита в первые шесть месяцев после курса лечения³⁵.

Таким образом, препарат Синуфорте может быть применен в качестве стартового препарата при остром риносинусите до начала антибиотикотерапии. Действие препарата в отношении симптомов заболевания начинает проявляться уже на 3–5-е сутки. На фоне применения Синуфорте снижаются прогрессирование заболевания, необходимость в антибиотиках, число осложнений и повышается качество жизни больных.

Далее докладчик рассмотрела вопросы лечения ринофарингита. Перед разработкой терапевтического подхода к лечению пациентов с ринофарингитом нужно определить его этиологию. Прежде всего необходимо установить, чем обусловлена боль в горле – воспалительным процессом или другими факторами. Острое воспаление (острый фарингит) может быть вызвано вирусной инфекцией. Основными возбудителями острого фарингита являются риновирусы, коронавирусы, аденовирусы, вирусы гриппа, парагриппа. Реже встречаются РС-вирус, вирус простого герпеса, энтеровирус, вирус Коксаки, цитомегаловирус, ВЭБ. Среди бактериальных патогенов, вызывающих ангину, наиболее распространены стрептококк, пиогенный стрептококк, бета-гемо-

литический стрептококк, а также микоплазмы и хламидии.

Схема этиотропной терапии острых фарингитов зависит от характера воспаления. При боли в горле, вызванной инфекционно-воспалительным заболеванием вирусного генеза, назначают симптоматическую терапию. При бактериальной инфекции к симптоматической терапии добавляют антибактериальные препараты. При неинфекционном воспалении достаточно симптоматической терапии, подавляющей воспаление и уменьшающей боль.

Традиционная терапия фарингитов предполагает назначение местных антисептических, анестезирующих, противовоспалительных препаратов, топических и системных антибиотиков. К наносимым на слизистую оболочку препаратам предъявляются следующие требования:

- ✓ широкий спектр антибактериального действия;
- ✓ отсутствие токсического эффекта и низкая скорость абсорбции со слизистых оболочек;
- ✓ низкая аллергенность;
- ✓ отсутствие раздражающего действия на слизистую оболочку.

Для комплексного лечения боли в горле разработаны препараты с уникальным составом, позволяющие купировать проявления фарингита различной этиологии.

В состав комбинированного препарата Доритрицин входит местный антисептик бензалкония хлорид, местный анестетик бензокаин и местный антибиотик тиротрицин. В исследованиях показана мощная противомикроб-

³⁰ Овчинников А.Ю., Дженжера Г.Е., Лопатин А.С. Эффективность препарата синуфорте в комплексной терапии больных острым гнойным риносинуситом // Вестник оториноларингологии. 2009. № 5. С. 54–57.

³¹ Карпова Е.П., Фейзуллаев Э.Ф. Новые подходы к неинвазивной терапии острого риносинусита у подростков // Вестник оториноларингологии. 2008. № 2. С. 70–72.

³² Богомилский М.Р., Гаращенко Т.И., Денисова О.А. Оценка эффективности препарата синуфорте в комплексном лечении риносинусита и экссудативного среднего отита у детей // Вестник оториноларингологии. 2010. № 4. С. 74–77.

³³ Ponikau J.U., Hamilos D.L., Angelique Barreto A. et al. An exploratory trial of Cyclamen europaeum extract for acute rhinosinusitis // Laryngoscope. 2012. Vol. 122. № 9. P. 1887–1892.

³⁴ Семенов В.Ф. Эффективность препарата Синуфорте в стартовой монотерапии у больных острым риносинуситом // Вестник оториноларингологии. 2011. № 3. С. 68–70.

³⁵ Лопатин А.С. Лечение хронического риносинусита: в поисках альтернативных методов // Лечебное дело. 2018. № 3. С. 18–25.



ная активность тиротрицина. Он воздействует не только на грамположительные, но и на грамотрицательные бактерии, снижая воспалительный процесс в глотке. Появляется все больше доказательств, что тиротрицин может проявлять иммуномодулирующие свойства. Доритрицин демонстрирует дозозависимую антивирусную активность против гриппа H1N1. В составе Доритрицина в качестве эффективного обезболивающего компонента используется бензокаин, который одобрен FDA к применению в том числе у детей. По данным исследований, Доритрицин быстро купирует боль в горле. Практически на третий день пациенты перестают жаловаться на боль в горле и нарушение глотания. Препарат отличается хорошей переносимостью и безопасностью.

Как известно, фарингиты вирусного характера могут осложняться вторичной бактериальной инфекцией. На фоне применения антибиотиков дисбаланс микробиота предрасполагает к развитию бактериальной суперинфекции. Доритрицин не повышает риск потенциальных суперинфекций, поскольку тиротрицин оказывает противомикробное действие. Согласно полученным данным, Доритрицин можно использовать при всех видах воспалительных процессов слизистой оболочки глотки.

Сегодня остро стоит вопрос о применении антибактериальных препаратов при заболеваниях ЛОР-органов. Безусловно, абсолютными показаниями к применению антибактериальных препаратов являются стрептококковые тонзиллофарингиты, бета-гемолитический стрептококк. Но особого подхода требуют больные острыми респираторными инфекциями с аллергическими заболеваниями с нарушением специфической и неспецифической защиты, у которых высок риск развития бактериальной

инфекции. Настораживает и тот факт, что возбудители трансформируются, повышается их значимость в этиологии различных заболеваний верхних дыхательных путей. Так, возросла роль микоплазмы и хламидий в развитии риносинусита, увеличилась доля гемофильной палочки в патогенезе заболеваний дыхательных путей.

Кроме того, доказана роль золотистого стафилококка в развитии инфекционно-воспалительного процесса при синусите и аллергического воспалительного процесса. У детей с аллергией часто выявляется золотистый стафилококк в области слизистой оболочки верхних дыхательных путей, особенно полости носа. Агрессивная антибиотикополитика привела к тому, что типичные внеклеточные возбудители – гемофильная палочка, стрептококк, пневмококк, золотистый стафилококк начали создавать в эпителиальных клетках внутриклеточные агрегаты по типу биопленок. В связи с этим повышать дозы стандартных антибиотиков, направленных на внеклеточные формы микроорганизмов респираторного тракта, бессмысленно. В мире стремительно растет уровень резистентности штаммов микроорганизмов к наиболее распространенным классам антибактериальных препаратов. Формирование антибиотикостойчивости является крайне неблагоприятным фактором для человеческой популяции, поскольку в результате снижения эффективности этиотропного лечения происходит сдвиг равновесия во взаимоотношениях «человек – микроорганизмы» в пользу микроорганизмов. В такой ситуации человечество должно принимать адекватные меры противодействия.

Современные антибиотики, предназначенные для лечения пациентов с заболеваниями ЛОР-органов, должны характеризоваться:

- подтвержденной эффективностью при инфекциях ЛОР-органов и их возможных осложнениях;
- высокой биодоступностью при приеме внутрь (амбулаторные пациенты);
- возможностью использования для периперационного введения (для стационарных больных);
- максимально удобным режимом приема;
- доказанной безопасностью.

Основными препаратами для лечения большинства инфекций дыхательных путей бактериальной этиологии признаны бета-лактамы антибактериальные препараты: аминопенициллины и цефалоспорины. Тем не менее при их назначении следует помнить о риске развития побочных эффектов, в частности антибиотик-ассоциированной диареи. При выборе схемы терапии необходимо учитывать особенности пациентов, их возраст, сопутствующие заболевания, характеристики группы назначаемого антибиотика. Однако применение антибиотиков всегда ассоциируется с микробиотическими нарушениями, даже если препарат подобран индивидуально, с учетом чувствительности возбудителя, в правильной дозе и назначен коротким курсом. Поэтому физиологический подход к поддержанию и восстановлению собственной микрофлоры кишечника на фоне антибиотикотерапии состоит в использовании биотиков.

Анализ результатов исследований показал, что на фоне применения амоксициллина снижение родового разнообразия микробиоты составляет 38%. Применение препарата лактулозы во время антибиотикотерапии и по ее окончании позволяет улучшить состояние микробиоты.

Наиболее клинически эффективными считаются мультипробиотики с многофакторным воздействием, которые могут назначаться



с первого дня антибактериальной терапии. Бак-Сет – мультипробиотик, одинаково эффективный при инфекционных и функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, пищевой аллергии, антибиотикотерапии и дисбиозе любой этиологии. При назначении антибиотика ребенку с респираторной инфекцией следует рекомендовать одновременный прием мультипробиотика.

Российские ученые оценивали способность препарата Бак-Сет в снижении риска развития желудочно-кишечных расстройств и нарушений микробиоценоза на фоне антибактериальной терапии у детей в возрасте от года до семи лет, больных острой респираторной инфекцией, а также влияние препарата на характер течения заболевания³⁶.

Показано, что Бак-Сет способствует сокращению длительности симптомов интоксикации при ОРВИ, устраняет негативное влияние на микробиом, уменьшает частоту развития желудочно-кишечных расстройств на фоне антибактериальной терапии, облегчает проявления острого респираторного заболевания.

Докладчик подчеркнула, что для минимизации риска развития побочных эффектов антибиотикотерапии у пациентов с инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей можно применять топические антибиотики. Тем более что оптимальное лечебное воздействие препарата достигается при его введении непосредственно в очаг воспаления. Топические антибиотики лишены системных побочных эффектов, имеют больше возможностей преодолеть устойчивость микроорганизмов, избежать формирования

их резистентности. Они не оказывают негативного влияния на индигенную микрофлору макроорганизма.

В ЛОР-практике успешно применяют топические антибиотики Изофру и Полидексу с фенилэфрином. Эти препараты вошли в клинические рекомендации и стандарты лечения Минздрава России при остром и хроническом синусите. Доступен также российский топический антибактериальный препарат Трамицент (фрамицетин) для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

Важным направлением современной медицины является иммуномодулирующая терапия при заболеваниях респираторного тракта у пациентов с инфекционными и аллергическими заболеваниями.

Одной из причин частых острых и рецидивирующих респираторных заболеваний являются иммунодефициты – топические и системные. У детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей снижается выработка секреторной формы IgA по отношению к типичным респираторным возбудителям. Более того, у ЧБД выявляется иммунная недостаточность, характеризующаяся прежде всего дефектом местных защитных реакций, особенно слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Иммуномодуляторы могут расширить возможности лечения пациентов с иммунной недостаточностью.

Оптимальным выбором для восстановления местных защитных функций являются бактериальные лизаты – смеси антигенов, полученных из штаммов инак-

тивированных патогенных бактерий, вызывающих респираторные заболевания. Препарат Исмиген (лизат 13 бактерий) оказывает специфическое, вакцинирующее и неспецифическое иммуностимулирующее действие. Он укрепляет иммунитет верхних и нижних дыхательных путей.

Терапия Исмигеном обеспечивает значительное увеличение содержания секреторной формы IgA в слюне у пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей. Кроме того, Исмиген снижает продолжительность респираторных заболеваний и потребность в применении антибиотиков³⁷.

Применение бактериальных лизатов способствует снижению не только частоты респираторных заболеваний, но также количества обострений бронхиальной астмы у детей и уровня общего IgE.

Среди других иммуномодулирующих препаратов местного назначения следует отметить ИРС-19 (для полости носа) и Имудон (для полости глотки). Применение иммуномодуляторов в комбинации с элиминационной терапией в целях профилактики и лечения инфекционных заболеваний респираторного тракта способствует облегчению течения респираторных и аллергических заболеваний, снижению заболеваемости, уменьшению количества возбудителей на слизистой оболочке дыхательных путей.

Подводя итог, профессор Т.И. Гарщенко подчеркнула, что лечение инфекционных заболеваний ЛОР-органов подразумевает персонализированный подход с учетом физиологических особенностей пациента. ☺

³⁶ Горелов А.В., Мелехина Е.В., Сидельникова Э.С. Разработка патогенетических подходов терапии детей раннего возраста, больных острыми респираторными инфекциями, требующих назначения антибактериальных препаратов // Медицинский совет. 2019. № 17. С. 208–216.

³⁷ Braido F., Schenone G., Pallestrini E. et al. The relationship between mucosal immunoresponse and clinical outcome in patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with a mechanical bacterial lysate // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2011. Vol. 25. № 3. P. 477–485.

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

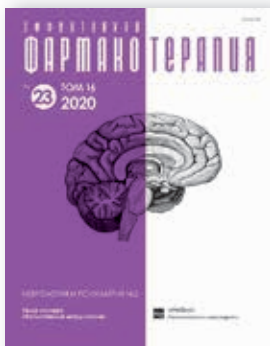
Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Журнал для организаторов здравоохранения

Реклама

Полипозный риносинусит

Хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, основным клиническим проявлением которого является образование и рецидивирующий рост полипов¹⁻³

Симптомы

Заложенность носа² Снижение или утрата обоняния²
 Головная боль/ чувство давления в области лица² Выделения из носа²

2-4% людей во всем мире страдают полипозным риносинуситом

Данное заболевание может ассоциироваться с:

- гиперчувствительностью к аспирину⁵
- бронхиальной астмой⁵

...у мужчин заболевание встречается чаще, чем у женщин^{3, 4}

У 30-45% пациентов с полипозным риносинуситом диагностируется сопутствующая бронхиальная астма^{2, 6, 7}

Задачи лечения:

- добиться уменьшения или полного устранения полипов
- достигнуть контроля симптомов, вызванных хроническим воспалением, которое лежит в основе патогенеза заболевания⁸

Несмотря на существующие возможности лечения, у многих пациентов с полипозным риносинуситом сохраняются симптомы, нарушающие качество жизни⁹⁻¹¹

Требуются новые терапевтические решения, которые позволят преодолеть нерешенные проблемы ведения пациентов

Одним из приоритетных направлений компании «Новartis» является разработка инновационных методов терапии заболеваний респираторного тракта, в частности полипозного риносинусита¹²

Литературные источники:

1. Stevens W, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4:565-572.
2. Федеральные клинические рекомендации. Полипозный риносинусит, 2016 <http://cz.rosminzdrav.ru/#/schema/208> (дата обращения: 10.04.20).
3. Bachert C. Int Arch Allergy Immunol. 2011;155:309-321.
4. ENT UK. Nasal Polyps. Available at: <https://www.entuk.org/nasal-polyps>. Accessed May 2019.
5. World Allergy Organization. Nasal Polyposis: A multifactorial disease. Available at: https://www.worldallergy.org/educational_programs/world_allergy_forum/sydney/pawankar.php. Accessed May 2019.
6. Larsen K. Allergy Asthma Proc. 1996;17:243-249.
7. Philpott CM, et al. Respir Res. 2018;19:129.
8. Mayo Clinic. Nasal Polyps. Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/nasal-polyps/diagnosis-treatment/drc-20351894>. Accessed May 2019.
9. DeConde AS, et al. Laryngoscope. 2017;127:550-555.
10. Baguley C, et al. Int Forum Allergy Rhinol. 2014;4:525-532.
11. Fokkens WJ, et al. Rhinol Suppl. 2012;23:1-298.
12. www.novartis.com

Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.



Никсар®

Биластин

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы¹



Никсар улучшает качество жизни²⁻⁴

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Никсар®. МНН: Биластин. Лекарственная форма: таблетки, 20мг. **Показания к применению:** Симптоматическое лечение аллергического (сезонного и круглогодичного) риноконъюнктивита: для облегчения чихания, ринореи, зуда и заложенности носа, ощущения зуда и жжения в глазах, покраснения глаз, слезотечения. Симптоматическое лечение крапивницы: для уменьшения кожного зуда и сыпи. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата; возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены); беременность и период грудного вскармливания. Применение препарата Никсар® во время беременности противопоказано в связи с отсутствием клинических данных о безопасности применения у беременных. В связи с отсутствием данных о проникновении биластина в грудное молоко, при необходимости применения препарата Никсар® в период грудного вскармливания, на время приема грудное вскармливание рекомендуется прекратить. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Если врачом не предписано иначе, для лечения симптомов аллергического риноконъюнктивита и крапивницы рекомендуются следующие дозы препарата Никсар®: Взрослые и дети старше 12 лет: по 1 таблетке препарата Никсар®, что соответствует 20 мг биластина, один раз в сутки. Максимальная суточная доза биластина составляет 20 мг. Таблетку принимают за один час до еды или через 2 часа после еды (или фруктового сока), запивая достаточным количеством воды. Риска на таблетке предназначена только для деления таблетки с целью облегчения проглатывания, но не для деления таблетки на две равные дозы. Рекомендуется принимать суточную дозу целиком за один прием. При аллергическом риноконъюнктивите препарат Никсар® применяется в течение всего периода контакта с аллергенами. При сезонном аллергическом риноконъюнктивите лечение может быть прекращено после исчезновения симптомов. При повторном появлении симптомов лечение можно возобновить. При круглогодичном аллергическом риноконъюнктивите лечение может продолжаться в течение периода контакта с аллергенами. При крапивнице лечение препаратом Никсар® продолжают до исчезновения или облегчения симптомов. **Побочные эффекты:** в клинических исследованиях у пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей, получавших биластин в дозе 20 мг общая частота возникновения нежелательных явлений была сопоставима с таковой у плацебо.

У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек следует избегать одновременного применения биластина и ингибиторов P-гликопротеина.

Условия отпуска из аптек: по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Никсар®. Информация для специалистов здравоохранения

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® от 30.10.2019

² Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

³ Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65.

⁴ Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528