



Терапия воспалительной ЛОР-патологии. С антибиотиками и без...

На симпозиуме обсуждались рациональные алгоритмы ведения пациентов с риносинуситом, хроническим аденоидитом, целесообразность применения мукоактивных препаратов, иммуномодуляторов, а также современных нестероидных противовоспалительных препаратов при неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов.



Профессор,
д.м.н. С.В. Рязанцев

Риносинусит – распространенное заболевание, с которым часто сталкиваются не только оториноларингологи, но и терапевты, педиатры, врачи общей практики.

По данным, представленным профессором кафедры оториноларингологии Северо-Западного медицинского университета им. И.М. Мечникова, заместителем директора по научно-координационной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи, заслуженным врачом РФ, д.м.н. Сергеем Валентиновичем РЯЗАНЦЕВЫМ, в США регистрируется 31 млн случаев риносинусита в год, в России – свыше 10 млн, в европейских странах – у каждого седьмого взрослого человека.

Сегодня в распоряжении оториноларингологов име-

Есть ли место муколитикам в стандартах лечения синуситов?

ются два основных руководства по лечению синусита – отечественные рекомендации, утвержденные Минздравом России, и Европейские рекомендации по лечению риносинусита и полипов носа (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS-2012). Между алгоритмами лечения, закрепленными в этих документах, есть некоторые различия. В EPOS-2012 преобладают топические глюкокортикостероиды (ГКС) и антибиотики, не показаны муколитические препараты и отсутствуют деконгестанты. Кроме того, в рекомендациях по лечению острого риносинусита у взрослых деконгестанты и муколитики объединены в одной строке с указанием на отсутствие данных об их уровне доказательности¹. Докладчик предположил, что либо авторы рекомендаций EPOS незнакомы с доказательной базой муколитиков, либо ее не существует. В отечественной оториноларингологии муколитические препараты традиционно используются в комплексной терапии риносинуситов.

Существуют два основных патологических процесса в развитии ринита и синусита – нарушение оттока из пазух, вызванное воспалением и отеком слизистой

оболочки полости носа, и нарушение дренажа из-за скопления густого вязкого секрета. Уменьшить отек слизистой оболочки можно с помощью сосудосуживающих препаратов (деконгестантов). Но только муколитические препараты способны изменять физико-химические свойства секрета за счет уменьшения его вязкости.

Воспаление, лежащее в основе нарушения мукоцилиарного клиренса, приводит к гиперпродукции слизи, повышению вязкости и снижению текучести секрета, повреждению реснитчатого эпителия и снижению эвакуаторной функции. Таким образом, состояние мукоцилиарного клиренса определяется степенью активности ресничек и реологическими свойствами слизи.

Мукоцилиарный клиренс – первый барьер на пути патогенных агентов как в период заболевания, так и в период реконвалесценции. В состав слизи, вырабатываемой клетками слизистой оболочки дыхательных путей, входят иммуноглобулины (Ig) классов А, М, G, Е, ферменты (лизоцим, лактоферрин). Воздействие патогенных веществ на слизистую оболочку дыхательных путей приводит к увеличению вязкости секрета. Как

¹ Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // Rhinol. Suppl. 2012. Vol. 23. № 3. P. 1–298.



Сателлитный симпозиум компании CSC

оториноларингология

следствие – колонизация патогенов, снижение мукоцилиарного транспорта и формирование густого вязкого секрета в респираторном тракте и среднем ухе. Длительная перегрузка мукоцилиарного транспорта приводит к истощению, дистрофии, атрофии, адгезии и формированию хронического воспаления. Применение муколитических препаратов при синуситах позволяет предупреждать вероятность перехода острого воспаления в хроническое.

В пазухе при обструкции соустьев формируется порочный круг: нарушаются вентиляция и дренаж, образуется застой секрета, изменяются его состав и pH, нарушается газообмен. В результате изменяется микроэкология организма, происходит воспаление собственной пластинки, утолщается слизистая оболочка².

Бесспорно, в основе развития симптомов риносинусита лежит воспаление, способствующее отеку слизистой оболочки и обструкции соустьев, повреждению мукоцилиарной функции, изменению состава слизи и повышению ее продукции. В конечном итоге нарушается равновесие между продукцией секрета в бокаловидных клетках и серозно-слизистых железах и эвакуацией секрета клетками мерцательного эпителия, что может снижать эффективность физиологически важного мукоцилиарного очищения.

Согласно российским стандартам, основная стратегия лечения риносинусита заключается в улучшении вентиляции и дренажа околоносовых синусов путем размягчения или разжижения

вязкого секрета. Такой эффект обеспечивает мукоактивная терапия муколитическими, секретолитическими и секретомоторными препаратами.

В практической оториноларингологии из широкого спектра мукоактивных средств наибольшее распространение получили ацетилцистеиновые и карбоцистеиновые препараты. Карбоцистеиновые препараты имеют преимущество перед ацетилцистеиновыми. Карбоцистеин способствует активации сиаловой трансферазы – фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки, восстанавливает вязкость и эластичность слизи и секрецию иммунологически активного IgA, стимулирует регенерацию слизистой оболочки и улучшает мукоцилиарный клиренс, активируя деятельность реснитчатого эпителия.

Одним из наиболее известных представителей этого класса лекарственных средств является препарат Флуифорт. Он относится к мукорегуляторам и в отличие от муколитиков не воздействует на патологически вязкий секрет околоносовых пазух, а регулирует синтез этого секрета бокаловидными клетками. В результате восстанавливаются реологические свойства и улучшается мукоцилиарный клиренс.

Флуифорт – единственный препарат карбоцистеина лизиновой соли. Добавление лизина к молекуле карбоцистеина позволило улучшить ее свойства, обеспечив Флуифорту лучшую растворимость и всасываемость, быструю и полную биодоступность и нейтральный pH. Благодаря этим свойствам препарат харак-

теризуется не только более высокой эффективностью, но и хорошим профилем безопасности. Флуифорт воздействует на железистую клетку с помощью активации сиалилтрансферазы, увеличения количества сиаломуцинов и уменьшения фукомуцинов, нормализации секреции и ускорения мукоцилиарного транспорта.

Дополнительное преимущество карбоцистеина заключается в способности повышать концентрацию амоксициллина в слизистой оболочке околоносовых пазух³.

Лизиновая соль карбоцистеина блокирует синтез риновирусов в клетках эпителия. Таким образом, на фоне терапии карбоцистеином лизиновой соли (препарат Флуифорт) отмечается значительное снижение титров антител к риновирусам типов RV2 и RV14 через 24 и 48 часов после инфицирования, а также восприимчивости клеток к инфекции⁴.

В исследовании М. Yamaya и соавт. (2010) продемонстрированы ингибирующие эффекты карбоцистеина лизиновой соли на вирус гриппа типа А в клетках эпителия человека. Карбоцистеина лизиновая соль снижает адгезию вируса гриппа типа А к эпителию дыхательных путей человека, возможно, за счет снижения экспрессии рецепторов на клетках эпителия⁵.

Сказанное подтверждает необходимость применения муколитиков при синуситах. А как быть с рекомендациями EPOS-2012? По мнению профессора С.В. Рязанцева, при составлении российского руководства по риносинуситу следует пойти на компромисс, взяв

² Naumann H.H. The principles of defense of the respiratory mucous membrane against infections (author's transl.) // HNO. 1978. Vol. 26. № 12. P. 397–405.

³ Braga P.C., Scaglione F., Scarpazza G. et al. Comparison between penetration of amoxicillin combined with carbocysteine and amoxicillin alone in pathological bronchial secretions and pulmonary tissue // Int. J. Clin. Pharm. Res. 1985. Vol. 5. P. 331–340.

⁴ Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T. et al. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 28. № 1. P. 51–58.

⁵ Yamaya M., Nishimura H., Shinya K. et al. Inhibitory effects of carbocysteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2010. Vol. 299. № 2. P. L160–168.



VIII Петербургский международный форум оториноларингологов России

из EPOS полезные рекомендации, например, касающиеся лечения полипозов или использования интраназальных ГКС (ИнГКС), и включить муколитическую терапию.

«Мы будем отстаивать нашу позицию. В отечественных рекомендациях 2019 г. сохраняется секретолитическая и муколитическая терапия при синуситах как легкой степени, так и среднетяжелой и тя-

желой. Мукоактивные препараты, особенно в форме карбоцистеина лизиновой соли, целесообразно применять при воспалении респираторного тракта и уха», – констатировал докладчик.



К.м.н. Д.А. Тулупов

Хронический аденоидит – полиэтиологичное заболевание с преобладающей симптоматикой постназального синдрома. По мнению доцента кафедры детской оториноларингологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н. Дениса Андреевича ТУЛУПОВА, необходимо дифференцировать гипертрофию аденоидов, требующую хирургического лечения, от хронического аденоидита, характеризующегося наличием воспалительных изменений, которые иногда наблюдаются даже при небольших по размеру аденоидах и сопровождаются клинической симптоматикой.

До настоящего времени в мире хронический аденоидит не рассматривался как отдельная нозология. В Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра хронический аденоидит причислен к группе «Другие хронические болезни миндалин и аденоидов» (код J35.8, 35.9). Вместе с тем гипертрофия аденоидов выделена в отдельную

Хронический аденоидит у детей. Что знаем? Что лечим?

нозологическую форму с кодом J35.2. Подобная классификация предусмотрена и в МКБ-11. Такая тенденция будет способствовать увеличению числа оперативных вмешательств при аденоидите.

Согласно рекомендациям EPOS-2012, аденоиды – одна из причин развития хронического риносинусита у детей. Между тем авторы EPOS-2012 рекомендовали изучить в контексте клинических исследований дифференциальные диагностические критерии для определения хронического аденоидита и хронического риносинусита у детей с хроническими ринологическими симптомами.

В опубликованном в 2016 г. международном согласительном документе по ринологии закреплен единственный способ дифференциальной диагностики – компьютерная томография полости носа и околоносовых пазух с последующей оценкой по шкале Ланда – Маккея (Lund – Mackay). При индексе ≥ 5 баллов диагноз хронического риносинусита считается обоснованным. При индексе ≤ 2 баллов диагностируется хронический аденоидит. Однако в силу определенных трудностей такой метод дифференциальной диагностики не получил широкого распространения в рутинной практике.

Необходимо также дифференцировать гипертрофию аденоидов от хронического аденоидита. К сожалению, ни в одних международных и отечественных клинических рекомендациях проблема патологии носоглотки

у детей детально не рассматривается. Как показывает собственный опыт докладчика, ключевыми критериями гипертрофии аденоидов служат нарушение качества жизни пациента из-за назальной обструкции, наличие осложнений (синдром обструктивного апноэ сна, экссудативный средний отит, хронический риносинусит), устойчивая персистенция симптомов, данные объективных исследований (рентген, компьютерная томография, видеоэндоскопия). Доминирующим проявлением хронического аденоидита считаются постназальный отек, волнообразное течение заболевания с сохранением симптомов свыше 12 недель, нарушение качества жизни (обычно из-за кашля) и/или наличие осложнений, возраст до 7–10 лет.

Что касается алгоритма лечения, по мнению экспертов-ринологов, решение о проведении хирургического вмешательства принимается, только если консервативный подход оказался неэффективным. Данные исследований демонстрируют увеличение риска развития инфекционной и аллергической патологии у детей после вмешательства на органах лимфоглоточного кольца⁶. Даже относительно несложная хирургическая операция несет в себе потенциальный интраоперационный риск и риск в отдаленном постоперационном периоде.

Лечение хронического аденоидита должно быть комплексным. Первоочередными считаются

⁶ 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.



Сателлитный симпозиум компании CSC

отмориндолфорт

методы элиминации микробных агентов с поверхности слизистой оболочки полости носа и глоточной миндалины. Необходимо назначение противовирусной и антибактериальной терапии. Использовать системные антимикробные препараты при неосложненной форме аденоидита целесообразно.

В рутинной практике нередко используются антисептики и вяжущие средства, содержащие протеинат серебра. По мнению Д.А. Тулупова, вряд ли антисептики способны санировать носоглотку от бактериальных патогенов, поскольку скопление секрета не позволяет достигать стабильной концентрации препарата в течение необходимого периода времени. Кроме того, топические антисептики воздействуют на «нормальную» бактериальную микрофлору глотки. Не менее важен и вопрос влияния антисептиков на работу мерцательного эпителия полости носа и носоглотки.

Существуют также спорные моменты в отношении применения препаратов на основе протеината серебра. К сожалению, доказательная база эффективности даже брендированного препарата (Протаргола) необширна. К тому же препарат показан в качестве симптоматической терапии острой воспалительной патологии полости носа и носоглотки в течение 5–7 дней.

Хорошим уровнем доказательности в лечении детей с хроническим риносинуситом характеризуются две терапевтические

опции – промывание физиологическим раствором и применение топических ГКС. Необходимо уточнить: заключение об эффективности топических ГКС экстраполировано из исследований с участием взрослых пациентов. Кроме того, в инструкции к наиболее изученному ИнГКС мометазона фуurato перечислены ограничения, связанные с применением у детей определенного возраста при наличии патологии носоглотки. Не следует назначать препарат off-label.

Д.А. Тулупов представил результаты собственного исследования комбинированной терапии аденоидита Флуифортом и мометазона фуurato. Целью исследования стала оценка эффективности медикаментозной терапии экссудативного отита у детей с рецидивирующим и хроническим аденоидитом. Согласно полученным данным, даже использование карбоцистеина лизиновой соли (Флуифорта) в виде монотерапии экссудативного отита у детей с рецидивирующими и хроническими аденоидитами эффективнее выжидательной тактики. Применение карбоцистеина лизиновой соли (Флуифорта) в комбинации с назальным спреем мометазона фуurato имеет преимущество перед монорежимом в виде более быстрого купирования симптомов аденоидита и разрешения экссудативного среднего отита⁷.

Почему исследователей заинтересовала именно карбоцистеина лизиновая соль?

При выборе терапии хронической воспалительной патологии респираторного тракта учитывался противовоспалительный эффект карбоцистеина. Доказано, что карбоцистеин снижает нейтрофильную инфильтрацию тканей⁸. Противовоспалительный и антиоксидантный эффекты карбоцистеина более значимы, чем муколитический эффект⁹.

Бактерии и вирусы играют ключевую роль в развитии обострения хронического воспаления в носоглотке. Пациент, которому назначен курс карбоцистеина, получает небольшие предпочтения в отношении снижения риска обострения. Безусловно, препарат не следует рассматривать как аналог или замену антибиотикам. Между тем в исследованиях карбоцистеин снижал адгезию *Streptococcus pneumoniae*, риновируса к клеткам респираторного эпителия, уменьшал колонизацию носоглотки *Moraxella catarrhalis*^{10,11}.

Опыт клинического применения карбоцистеина и карбоцистеина лизиновой соли при хронических респираторных заболеваниях показывает целесообразность длительных курсов. Так, при назначении карбоцистеина детям с экссудативным средним отитом в течение трех месяцев достоверно снижалось число оперативных вмешательств¹².

В сравнительном исследовании взрослым пациентам с хроническим риносинуситом назначали комбинированную терапию карбоцистеином и низкими дозами кларитромицина в течение 12 не-

⁷ Карпова Е.П., Карпычева И.Е., Тулупов Д.А. Возможности терапии экссудативного среднего отита у детей с хроническим аденоидитом // Вестник оториноларингологии. 2014. № 6. С. 57–60.

⁸ Asti C., Melillo G., Caselli G.F. et al. Effectiveness of carbocysteine lysine salt monohydrate on models of airway inflammation and hyperresponsiveness // Pharmacol. Res. 1995. Vol. 31. № 6. P. 387–392.

⁹ Macciò A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases // Expert Opin. Pharmacother. 2009. Vol. 10. № 4. P. 693–703.

¹⁰ Cakan G., Turkoz M., Turan T. et al. S-carboxymethylcysteine inhibits the attachment of *Streptococcus pneumoniae* to human pharyngeal epithelial cells // Microb. Pathog. 2003. Vol. 34. № 6. P. 261–265.

¹¹ Zheng C.H., Ahmed K., Rikitomi N. et al. The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of *Moraxella catarrhalis* to human pharyngeal epithelial cells // Microbiol. Immunol. 1999. Vol. 43. № 2. P. 107–113.

¹² Ramsden R.T., Moffat D.A., Gibson W.P., Jay M.M. S-carboxymethylcysteine in the treatment of glue ear: a double blind trial // J. Laryngol. Otol. 1977. Vol. 91. № 10. P. 847–851.



VIII Петербургский международный форум оториноларингологов России

дель. К концу исследования выраженность выделений из носа и постназального синдрома в группе комбинированной терапии была достоверно меньше, чем в группе монотерапии кларитромицином¹³.

Аденоидит – одно из показаний к назначению препарата Флуифорт (карбоцистеина лизиновая соль), прописанных в инструкции. Длительность лечения определяется врачом и составля-

ет от четырех дней до шести месяцев.

В заключение Д.А. Тулупов констатировал, что аденоидит – физиологическая реакция ребенка в возрасте 8–10 лет на антигенную стимуляцию слизистой оболочки верхних дыхательных путей (ВДП). Диагноз хронического аденоидита актуален при наличии клинических проявлений (в основном постназального затека), наблюдаемых свыше трех

месяцев и сопровождающихся нарушением качества жизни и/или осложнениями. Отсутствие национальных клинических рекомендаций препятствует формированию единого подхода к диагностике и лечению больных. Вопрос о проведении аденотомии пациентам с доминирующей клиникой гипертрофии аденоидов должен рассматриваться только при наличии показаний к хирургическому лечению¹⁴.



Профессор,
д.м.н. С.В. Морозова

Функционирование иммунной системы – один из основных факторов состояния здоровья людей, во многом определяющих настоящее и будущее здоровье нации.

По словам профессора кафедры болезней уха, горла и носа Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Светланы Владимировны МОРОЗОВОЙ, иммунная система высокочувствительна к воздействию средовых факторов и может быть показателем воздействия на организм различных факторов, то есть своеобразным

Рациональная иммуномодулирующая терапия у пациентов с неспецифическими инфекционно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов

индикатором экологически неблагоприятных районов.

Иммунодефицитные состояния (ИДС) сопровождаются хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, в том числе торпидными к традиционному лечению. Первое место (более 90%) в структуре всех инфекционных заболеваний занимают острые респираторные вирусные инфекции. Одна из причин такой распространенности – ограниченные возможности человеческого организма к выработке противовирусного иммунитета. Именно этим обусловлена высокая вероятность осложнений, таких как острый средний отит, синусит, тонзиллофарингит¹⁵.

Отличительной особенностью заболеваний на современном этапе является их нередкое сочетание с признаками иммунной недостаточности. Около трети патологии человека протекает с признаками вторичной иммунной недостаточности. Среди больных с заболева-

ниями ВДП до 70% имеют нарушение иммунного статуса¹⁶.

Современная медицина уделяет пристальное внимание пациентам, у которых уровень инфекционно-воспалительных заболеваний превышает среднестатистические показатели, что во многом обусловлено нарушениями реактивности организма. Первостепенное значение в подборе лечебно-профилактических мероприятий для групп риска имеет анализ факторов, способствующих формированию иммунного баланса.

ИДС подразделяют на первичные (врожденная иммунная недостаточность) и вторичные (приобретенная иммунная недостаточность). Вторичный иммунодефицит – приобретенный клинико-иммунологический синдром, характеризующийся дефектом иммунной системы, приводящим к развитию рецидивирующих инфекций.

Выделяют три формы вторичного иммунодефицита: приобретенную

¹³ Majima Y., Kurono Y., Hirakawa K. et al. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocisteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp // *Auris Nasus Larynx*. 2012. Vol. 39. № 1. P. 38–47.

¹⁴ Vivian R. Recurrent secretory otitis media and adenoidism. A retrospective study of the results observed with the medical and surgical therapy of 1250 children // *Recent Prog. Med*. 1994. Vol. 85.

¹⁵ Pinner R. W., Teutsch S.M., Simonsen L. et al. Trends in infectious diseases mortality in the United States // *JAMA*. 1996. Vol. 275. № 3. P. 189–193.

¹⁶ Любошенко Т.М. Иммунодефицитные состояния // *Научные труды Сибирского государственного университета физической культуры и спорта*. 2014. № 19. С. 29–33.



Сателлитный симпозиум компании CSC

(СПИД), индуцированную (имеется конкретная причина, например инфекции, сахарный диабет, рак) и спонтанную (отсутствует явная причина).

Диагностика иммунных нарушений предусматривает тщательный сбор анамнеза, а также проведение диагностических тестов. Диагностические тесты первого уровня предполагают определение абсолютного и относительного числа лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов, содержания сывороточных IgM, IgG, IgA, фагоцитарной активности лейкоцитов. Диагностические тесты второго уровня проводятся для выявления регуляторных субпопуляций (Т-хелперов, Т-супрессоров), интерлейкин-продуцирующей активности клеток, а также оценки пролиферативной активности Т-лимфоцитов.

Слизистая оболочка ротоглотки обладает собственным иммунитетом, зависящим от таких показателей, как целостность слизистой оболочки, неспецифические факторы защиты, содержание факторов иммунитета в ротоглоточном секрете (секреторного IgA) и состояние лимфоидной ткани (небные миндалины).

Факторы локального иммунитета подразделяют на неспецифические (состояние мукоцилиарного клиренса, фагоцитоз, лизоцим, интерферон) и специфические (секреторный IgA). Острый средний отит также протекает на фоне недостаточности факторов локального иммунитета, из которых ведущую роль играет секреторный IgA.

Хронический тонзиллит традиционно считается классическим примером вторичного иммунодефицитного состояния. У больных

с разными формами хронического тонзиллита – компенсированными, субкомпенсированными, декомпенсированными среднее значение секреторного IgA в ротоглоточном секрете также различно.

Кроме того, компенсированные формы хронического тонзиллита нередко сопровождаются повышением уровня секреторного IgA. Иммунологи это расценивают не как угнетение, а как перенапряжение иммунного ответа, что крайне важно в плане выработки дальнейшей терапевтической тактики.

Современные требования, предъявляемые к иммуномодуляторам, включают наличие известного клеточного и молекулярного механизма действия, доказанную иммуностропную активность и клиническую эффективность, технологически стабильно воспроизводимую структуру или состав, чистоту (отсутствие балластных примесей и патогенных факторов), учет механизмов действия и особенности фармакокинетики при создании лекарственных форм, выборе способа их введения.

Перечисленным требованиям в полной мере соответствует Имунорикс – препарат иммунонаправленного терапевтического действия. Препарат представляет собой синтезированный иммуномодулятор пептидной структуры и характеризуется высокой биодоступностью (43–45%) при пероральном приеме. Противовирусная и антибактериальная эффективность препарата Имунорикс доказана в десятках контролируемых рандомизированных исследований с участием свыше 6000 пациентов.

Имунорикс характеризуется доказанной иммуностропной активностью и клинической эффективностью, оказывает иммуномодулирующее действие на все ключевые параметры врожденного и адаптивного иммунитета^{17, 18}:

- ✓ увеличивает активность фагоцитов;
- ✓ восстанавливает активность Т-клеток и продукцию интерлейкина 2;
- ✓ активизирует выработку гамма-интерферона;
- ✓ вызывает активацию естественных клеток-киллеров;
- ✓ повышает уровень секреторного IgA.

Имунорикс – истинный иммуномодулятор, влияющий только на нарушенные функции иммунной системы. Препарат применяется в Европе с 1995 г. Суммарное число пациентов, получивших Имунорикс, превышает 1 млн. Препарат имеет солидную доказательную базу – свыше 60 международных исследований. Доказан высокий профиль безопасности Имунорикса, сопоставимый с плацебо.

В открытом контролируемом проспективном рандомизированном исследовании участвовали 40 пациентов с рецидивирующим тонзиллофарингитом. Пациенты были разделены на группу терапии пидотимодом (Имунориксом) и группу терапии капсулированным лиофилизатом восьми бактерий. Результаты показали преимущество Имунорикса перед лиофилизатом в виде более высокой клинической эффективности и иммуномодулирующей активности при хорошем профиле безопасности¹⁹. Клиническую эффективность определяют на основании частоты рецидивов:

оториноларингология

¹⁷ Pugliese A., Uslenghi C., Torre D. et al. Evaluation of the effect of pidotimod on the in vitro production of interferons // Int. J. Immunotherapy. 1995. Vol. 11. P. 71–76.

¹⁸ Pugliese A., Bigliano A., Uslenghi C. et al. Evaluation of the effect of pidotimod on the immune system // Int. J. Immunotherapy. 1992. Vol. 8. P. 212–219.

¹⁹ Di Filippo C., Varacalli C., Sardo F. Pidotimod in treatment of recurrent pharyngotonsillitis // Acta Med. Drug Review. 1995. Vol. 34. № 7. P. 324–328.



Имунорикс в два раза эффективнее лизатов снижает частоту рецидивов респираторных инфекций у часто болеющих детей.

В многоцентровом исследовании применения препарата Имунорикс в целях профилактики острых респираторных инфекций, проведенном на базе пяти клинических медицинских центров России, участвовали 157 часто болеющих детей (ЧБД). У 50% из них отмечались аллергические заболевания. Длительность исследования составила шесть месяцев (30 дней терапии и пять месяцев последующего наблюдения). Согласно результатам, Имунорикс в два раза снижал риск острых респираторных инфекций у ЧБД, в 1,5 раза – тяжесть течения заболевания, почти в три раза – число осложнений и потребность в назначении антибактериальных препаратов. Отмечалась хорошая переносимость препарата²⁰.

Имунорикс не способствует увеличению уровня IgE в сыворотке крови, то есть не вызывает аллергизацию, поэтому может применяться у больных с неблагоприятным аллергологическим статусом и анамнезом.

В ряде исследований оценивали эффективность и безопасность Имунорикса у пациентов с инфекциями ВДП. На фоне терапии препаратом снижались заболеваемость инфекциями ВДП в 3,5 раза, потребность в антибиотиках – на 40% и жаропонижающих средствах – на 35%. Имунорикс характеризуется отсутствием лекарственного взаимодействия и может применяться в составе комплексной терапии наряду с антибактериальными, жаропони-

жающими и другими препаратами^{21, 22}.

Лечение Имунориksom называется вкусной иммунотерапией. Препарат выпускается в виде раствора для приема внутрь с приятным вкусом лесных ягод, не содержит сахара и спирта. Приятный вкус, простая и понятная схема назначения эффективного и безопасного средства повышают приверженность пациентов лечению. Основной возбудитель тонзиллярной патологии – бета-гемолитический стрептококк, у пациентов с неблагоприятным иммунологическим статусом не исключены осложнения. Грибковая флора (*Malassezia furfur*) может выделяться из крипт небных миндалин при заболеваниях кожи после длительного курса лечения высокими дозами антибиотиков.

У 95% пациентов, страдающих кариесом зубов или пародонтозом, в криптах небных миндалин присутствует «ротовая амеба». Условно патогенный микроорганизм *Entamoeba gingivalis* при снижении иммунитета, стрессе, плохой гигиене может стать сопутствующей причиной воспалительных процессов орофарингеальной области. Иммуный дисбаланс играет важную роль и в возникновении герпетических инфекций полости рта и других ЛОР-органов.

По мнению профессора С.В. Морозовой, боль в горле может быть обусловлена тяжелой патологией: острым тиреоидитом, инфарктом миокарда, ВИЧ в латентном периоде с симптоматикой мононуклеоза. Причиной болевых ощущений в глотке могут быть «глочная мигрень», панические атаки, невротические расстройства, соматизированные депрессии.

Боль – один из классических признаков острого воспаления в ротоглотке и фактически одна из основных причин первичного обращения к врачу-оториноларингологу. Болевой синдром может проявляться фарингоалгией, оталгией, лицевой болью. Боль вызывает физический и эмоциональный дискомфорт. При ее резкой интенсивности и продолжительности возникает перенапряжение с последующим истощением нервно-психических функций, глубокие функциональные и метаболические расстройства, что обосновывает целесообразность применения анальгетических и противовоспалительных лекарственных средств.

Одним из наиболее изученных и широко применяемых в клинической практике классов препаратов считаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП характеризуются оптимальным соотношением анальгетической и противовоспалительной активности. Представителем этого класса препаратов является ОКИ (лизиновая соль кетопрофена).

ОКИ обладает универсальным действием, уникально сочетая в себе противовоспалительный, анальгезирующий и жаропонижающий эффекты. ОКИ влияет на разные звенья болевого синдрома, обеспечивая комплексный механизм анальгетического действия. Высокая растворимость ОКИ способствует быстрому и полному всасыванию действующего вещества: пик концентрации в плазме крови отмечается уже через 15 минут после перорального приема. Соответственно анальгетический эффект проявляется через

²⁰ Намазова-Баранова Л.С., Харит С.М., Тузанкина И.А. и др. Результаты многоцентрового исследования применения препарата пидотимод для профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // Вопросы современной педиатрии. 2010. Т. 9. № 2. С. 40–44.

²¹ 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.

²² 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.



Сателлитный симпозиум компании CSC

15 минут с выраженным эффектом через 30 минут после приема. Жаропонижающее действие ОКИ сравнимо с таковым парацетамола и более выражено, чем у ибупрофена.

Кроме того, препарат характеризуется продолжительным контактом при полоскании, который обеспечивается высокой степенью проникновения лизиновой соли кетопрофена в слизистую оболочку ротовой полости, а также высокой тропностью к тканям лимфоузлов.

Высокое проникновение ОКИ в лимфоидную ткань обеспечивает мощный и длительный эффект уже через 60 минут.

Важным аспектом рациональной фармакотерапии является не только ее эффективность, но и безопасность. Благодаря химическому составу препарат ОКИ быстро растворяется

и почти не оказывает раздражающего воздействия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Установлено, что при десятидневном курсе ОКИ общая переносимость и данные гастроскопии сравнимы с таковыми плацебо. Лизиновая соль кетопрофена повышает уровень гастропротективных протеина и снижает уровень провоспалительных маркеров в слизистой оболочке желудка, что сопровождается ее морфологическим восстановлением.

В открытом сравнительном проспективном клиническом наблюдении ОКТАВА (ОКИ при Тонзиллэктомии: Анальгетическая и противовоспалительная терапия) участвовали 140 пациентов после тонзиллэктомии. Они были разделены на четыре равные группы. Пациентам первой и второй групп назначали ОКИ

в виде гранул по 80 мг (в первой группе – по факту жалоб, во второй группе – курсом на три дня три раза в день), пациентам третьей группы – Нурофен в виде сиропа по факту жалоб, четвертой – ОКИ в виде раствора для полоскания два раза в день в течение трех дней. Согласно полученным результатам, курсовой прием ОКИ в виде гранул или раствора почти в четыре раза превосходил Нурофен по силе анальгетического действия уже через 24 часа²³.

Завершая выступление, профессор С.В. Морозова отметила, что ОКИ имеет разные формы выпуска и режимы дозирования: в форме гранул для приготовления раствора для приема внутрь (80 мг – двойной пакет), в форме суппозитория ректальных (160 мг), в форме раствора для местного применения (150 мл).

Воспалительные заболевания ротоглотки и болевой синдром: подходы к лечению

Как отметил профессор кафедры оториноларингологии лечебного факультета, кафедры микробиологии и вирусологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Александр Владимирович ГУРОВ, в рутинной практике врач-оториноларинголог часто имеет дело с хронизацией процесса на поверхности слизистой оболочки. В этом плане микроорганизмы, как правило бактериального профиля, играют ключевую роль, поскольку длительная активная персистенция бактерий обуславливает и воспалительную инфильтрацию, и первичную перестройку самой структуры эпителия.

Хроническое воспаление практически всегда связано с ИДС. Собственно бактерии постоянно расходуют систему комплемента, специфические и неспецифические факторы защиты, которые имеются на поверхности слизистой оболочки. В большинстве случаев вопросы иммунорегуляции абсолютно очевидны и необходимость иммуномодуляции сомнений не вызывает.

В работе Г.А. Самсыгиной и соавт. (2010) представлена классификация ЧБД, согласно которой третья группа ЧБД ассоциируется с наличием хронической ЛОР-патологии и соответствующих изменений со стороны слизистой оболочки ВДП²⁴.

Терапия препаратом Имунорикс (пидотимод), который спосо-



Профессор,
д.м.н. А.В. Гуров

бен регулировать созревание дендритных клеток, позволяет осуществлять деликатную физиологическую иммуномодуляцию, приводящую к регрессу основной клинической симптоматики. Эффект выражается в синтезе рецепторов, необходимых для взаимодействия клеток в процессе иммунного ответа, а также синте-

²³ Карпова Е.П., Тулунов Д.А., Федотов Ф.А. Использование нестероидных противовоспалительных средств для купирования болевого синдрома после тонзиллотомии у детей // Вестник оториноларингологии. 2017. Т. 82. № 5. С. 48–51.

²⁴ Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 2. С. 137–145.



зе важных цитокинов, определяющих направленность иммунного ответа^{25, 26}.

С точки зрения клинической микробиологии важна активация макрофагальных клеток: незавершенная фагоцитарная реакция – прямой путь к хроническому воспалению. Имунорикс повышает активность макрофагов. В одном из исследований увеличение фагоцитарного индекса и числа фагоцитирующих клеток отмечалось уже на третий день терапии Имунориksom²⁷.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании использование Имунорикса у пациентов в возрасте от трех до 14 лет с фаринготонзиллярными инфекциями в течение последних шести месяцев приводило к снижению заболеваемости как в течение двух месяцев лечения (-33,1%), так и в последующие три месяца наблюдения (-53,3%)²⁸.

Наиболее распространенной формой острого воспаления слизистой оболочки глотки является катаральный фарингит. Около 80% фарингитов обусловлены вирусами (рино-, корона-, адено-вирусами, вирусом гриппа и др.). Вирусное инфицирование – как правило, первая фаза заболевания, затем присоединяется бактериальная инфекция.

Последним этапом репродукции вирусов становится процесс выхода вириона из клетки, что обычно сопровождается цитопатическим эффектом – либо прямым, либо опосредованным. Структурные изменения затрагивают непосредственно слизистую оболочку ВДП. Клетки,

подвергшиеся такому воздействию, кардинальным образом нарушают физиологию самой слизистой оболочки. Речь идет об уменьшении ее колонизационной резистентности, что связано с уменьшением количества микроорганизмов, относящихся к бактериям антигенного профиля, в первую очередь альфа- и гамма-стрептококков. Как только уменьшается количество альфа- и гамма-стрептококков, сразу возрастает количество представителей транзитной микрофлоры, влияющих на развитие фарингеальной патологии. В основе патогенеза воспаления лежит первичная и вторичная альтерация. Первичная альтерация, будучи результатом непосредственного влияния патологического агента на ткань, запускает каскад классической воспалительной реакции и приводит к развитию соответствующей клинической симптоматики. Возникающая в ответ вторичная альтерация еще больше усугубляет реакцию воспаления. Таким образом, основными элементами альтерации являются повреждение клеток, внеклеточных структур, образование медиаторов воспаления.

Когда клетки погибают и клеточные стенки разрушаются, высвобождается большое количество фосфолипидов. Из фосфолипидов клеточных мембран образуется арахидоновая кислота – родоначальник воспаления.

Существуют два основных пути превращения арахидоновой кислоты: циклооксигеназный, приводящий к синтезу проста-

гландинов, и липоксигеназный, завершающийся образованием лейкотриенов. Именно простагландины обуславливают выраженность клинической симптоматики и остроту болевого синдрома.

Пациенты, которые обращаются за медицинской помощью по поводу воспалительного синдрома, в первую очередь обращают внимание на боль в ротоглотке. Любой доктор стремится назначить лекарственный препарат, который обеспечит максимально быстрый клинический эффект. К таким препаратам относится лизиновая соль кетопрофена (ОКИ). ОКИ уменьшает боль за счет периферического и центрального действия.

Высокая биодоступность препарата обуславливает быстрый эффект. Улучшенная растворимость молекулы за счет «засоления» кетопрофена позволила добиться ускоренной и более полной абсорбции активного вещества и быстрой клинической эффективности²⁹.

Лизиновая соль кетопрофена способна быстро проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать моментальное воздействие на центральную нервную систему, блокируя болевую симптоматику. Лизиновая соль кетопрофена (ОКИ), блокируя циклооксигеназу и снижая синтез простагландинов, предотвращает явления сенсibilизации и хроническую боль.

Высокий уровень доказательности (I) эффективности и безопасности препарата ОКИ подтвержден в многочисленных

²⁵ Hu X., Zhang W., Wang L. et al. The detailed analysis of the changes of murine dendritic cells (DCs) induced by thymic peptide: pidotimod (PTD) // Hum. Vaccin. Immunother. 2012. Vol. 8. № 9. P. 1250–1258.

²⁶ Zuccotti G.V., Mameli C., Trabattini D. et al. Immunomodulating activity of Pidotimod in children with Down syndrome // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2013. Vol. 27. № 1. P. 253–258.

²⁷ Capsoni F., Minonzio F., Ongari A.M. et al. Evaluation of the kinetics of the immunomodulating activity of Pidotimod on human neutrophils // Pharmacol. Res. 1992. Vol. 26. Suppl. 2. P. 172–173.

²⁸ Passali D., Calearo C., Conticello S. Pidotimod in the management of recurrent pharyngotonsillar infections in childhood // Arzneimittelforschung. 1994. Vol. 44. № 12A. P. 1511–1516.

²⁹ D'Arienzo M., Pennisi M., Zanol G. Ketoprofen lysine: ketoprofen serum levels and analgesic activity // Drugs Exp. Clin. Res. 1984. Vol. 10. P. 863–866.

Флуифорт

Карбоцистеина лизиновая соль

СВОБОДНОЕ ДЫХАНИЕ БЕЗ КАШЛЯ



БЫСТРО УСТРАНЯЕТ КАШЕЛЬ



**НЕ ТОЛЬКО РАЗЖИЖАЕТ,
НО И ВЫВОДИТ МОКРОТУ**



**СПОСОБСТВУЕТ
ПЕРЕВОДУ СУХОГО
КАШЛЯ ВО ВЛАЖНЫЙ**



**СИРОП:
прием
2-3 раза
в день
с 1 года**



**ГРАНУЛЫ:
прием 1 раз
в день
с 16 лет**



Показан пациентам при патологии верхних и нижних дыхательных путей.

*Входит в стандарты терапии острой респираторной инфекции**

1. Клячкина И.Л. и др. // РМЖ. – 2018 №3(1) С.14–18.
2. Карлова Е.П. и др. // Вестник оториноларингологии, 2014 №6.
3. Мизерницкий Ю.Л. и др. // Вопр. Практ. Педиатрии 2011 Том 6 №5 С.69–74.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Флуифорт гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь и сиропа.
5. Braga P.C. et al. // Respiration. 1990;57(6):353–8.



fluifort.ru





исследованиях. В частности, показано, что применение ОКИ в виде раствора для полоскания у пациентов с гингивитом и стоматитом способствует двукратному подавлению базовых симптомов воспаления уже на второй день местного применения³⁰.

Противовоспалительный и анальгетический эффекты ОКИ превышают таковые диклофенака и ибупрофена на 22 и 35% соответственно^{31, 32}. Анальгетическая эффективность и продолжительность анальгетического действия ОКИ (раствор) превышают аналогичные показатели бензидамина гидрохлорида в шесть и два раза соответственно³³.

По сравнению с нимесулидом ОКИ (гранулы) в два раза эффективнее снижает болевой синдром у пациентов с острым фарингитом и/или ларинготрахеитом. Кроме того, ОКИ в течение 7–10 дней в 1,5 раза эффективнее, чем нимесулид, снижает отек и болевой синдром у больных средним отитом, ринитом/риносинуситом, фарингитом/тонзиллитом/трахеитом³⁴.

ОКИ демонстрирует быстрое начало действия: стойкая концентрация кетопрофена лизиновой соли (ОКИ) в плазме крови достигает пика через 15 минут (для сравнения: при использовании парацетамола, ибупрофена и нимесулида – через 30, 45 и 120 минут соответственно)³⁵.

Структура ОКИ в виде гранул обеспечивает быстроту действия, высокую степень проникно-

вения в ткани и клетки, высокую эффективность и дополнительные преимущества по безопасности.

На базе Научно-исследовательского клинического института оториноларингологии им. Л.И. Свержевского было

проведено исследование, по результатам которого препарат ОКИ внесен в рекомендации Департамента здравоохранения г. Москвы для фармакотерапии острого тонзиллита, острого риносинусита, острого гнойного среднего отита.

Заключение

При воспалительных заболеваниях респираторного тракта и хронической патологии носоглотки рациональной считается мукоактивная терапия, эффективность которой подтверждена результатами ряда исследований и многолетним клиническим опытом. К эффективным препаратам с высоким профилем безопасности относится Флуифорт (карбоцистеина лизинная соль). Важно, что Флуифорт показан также при воспалительных заболеваниях среднего уха и придаточных пазух носа – рините, аденоидите, среднем отите, синусите.

У большинства пациентов с воспалительными заболеваниями ВДП нарушен иммунный статус, что делает актуальным использование иммуномодулирующей терапии. Имунорикс – препарат иммунонаправленного терапевтического действия, включенный в классификацию Всемирной организации здравоохранения как иммуномодулятор при респираторных инфекциях. Имунорикс характеризуется доказанной иммуностропной

активностью и клинической эффективностью. Согласно результатам исследований, Имунорикс в два раза снижает риск острых респираторных инфекций у часто болеющих детей, в 1,5 раза – тяжесть течения заболевания, почти в три раза – число осложнений и потребность в назначении антибактериальных препаратов.

Как показывает клиническая практика, боль – классический признак острого воспаления в ротоглотке и частая причина первичного обращения к врачу-оториноларингологу. Препарат ОКИ высокоэффективен при болевом синдроме различной степени тяжести: обезболивающая активность ОКИ очевидна уже через 15 минут после приема препарата, со значимым снижением боли через 30 минут после приема первой дозы. По сравнению с другими НПВП ОКИ обладает более выраженным обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектом. Сопоставимая с плацебо переносимость препарата ОКИ свидетельствует о его высоком профиле безопасности. ☺

³⁰ Natale F., de Lorenzi C. The efficacy of and tolerance for ketoprofen lysine salt in solution for oropharyngeal use in inflammatory lesions of the oral cavity // *Minerva Stomatol.* 1997. Vol. 46. № 5. P. 273–278.

³¹ Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L. et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? // *Reumatismo.* 2010. Vol. 62. № 3. P. 172–188.

³² Matsumo S., Kaneda K., Norhara Y. Clinical evaluation of ketoprofen (Orudis) in lumbago – a double-blind comparison with diclofenac sodium // *Br. J. Clin. Pract.* 1981. Vol. 35. № 7–8. P. 266.

³³ Passàli D., Volonté M., Passàli G.C. et al. Efficacy and safety of ketoprofen lysine salt mouthwash versus benzydamine hydrochloride mouthwash in acute pharyngeal inflammation: a randomized, single-blind study // *Clin. Ther.* 2001. Vol. 23. № 9. P. 1508–1518.

³⁴ Bellussi L. et al. Antiphlogistic therapy with ketoprofen lysine salt vs nimesulide in secretory otitis media, rhinitis/rhinosinusitis, pharyngitis/ tonsillitis/tracheitis // *Note di Terapia Otorinolaringol.* 1996. Vol. 46. P. 49–57.

³⁵ Panerai A.E., Lanata L., Ferrari M. et al. A new ketoprofen lysine salt formulation: 40 mg orodispersible granules // *Trends Med.* 2012. Vol. 12. № 4. P. 159–167.