

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Место противовирусных, иммуномодулирующих, стероидных, антибактериальных и антигемоксических препаратов в лечении заболеваний ЛОР-органов

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Алгоритм оказания медицинской помощи больным с отогенными и риносинусогенными гнойно-воспалительными внутричерепными осложнениями

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Редкое осложнение тонзиллэктомии (подкожная эмфизема и пневмомедиастинум) у пациентки с рецидивирующими ангинами



Эуфорбиум КОМПОЗИТУМ

Комплексная терапия ринитов и синуситов



Назальный спрей **Эуфорбиум композитум** обладает доказанным действием при ринитах и синуситах различного генеза.

Благодаря своим натуральным компонентам растительного и минерального происхождения, препарат восстанавливает функции слизистых, купирует симптомы заболевания и оказывает противовирусное действие на РС-вирусы, адено- и риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа. Не уступая по действенности симпатомиметикам¹, **Эуфорбиум композитум** имеет оптимальную переносимость, может назначаться детям с 4 лет и приниматься длительное время, не вызывая синдрома отмены.

При появлении первых симптомов ринита и заложенности носа рекомендуется применять спрей **Эуфорбиум композитум** по 1-2 впрыскивания в каждую ноздрю 3-5 раз в сутки. Для детей дозировка – по 1 впрыскиванию 3-4 раза в день.

1. 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 Komplementärmed Klass Naturheilkd 2005;12:24-31.

РМЖ

№ 21, 2016

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23–41

Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

директор

В.П. Смирнов

исполнительный директор

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

Д.О. Орлов

Е.В. Каннер

Редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 30000 экз. Заказ № 205812

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору

в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор – 0,584

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

9.12.2016

Содержание:

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

*Особенности течения инфекционного процесса
при патологии верхних дыхательных путей*

А.И. Крюков, А.Б. Туровский, И.Г. Колбанова,
Ю.С. Кудрявцева

1399

*Интраназальные глюкокортикостероиды – препараты
выбора при лечении воспалительной патологии полости
носа и околоносовых пазух*

А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, Г.Ю. Царапкин,
А.С. Товмасыян, С.А. Панасов

1403

*Роль местной терапии в лечении больных с острым
риносинуситом в амбулаторных условиях*

А.Ю. Овчинников, Н.А. Мирошниченко,
Г.Б. Шаграманян, В.А. Рябинин

1407

Антибактериальная терапия хронического синусита

Н.Л. Кунельская, А.Б. Туровский, И.Г. Колбанова,
И.А. Попова

1411

*Алгоритм выбора тактики хирургического лечения
больных с хроническими паралимпическими и сочетанными
стенозами гортани*

С.В. Старостина

1416

Болезнь Меньера: в помощь практическому врачу

Р.В. Зайцева

1421

*Особенности клинического течения и этиотропной
терапии наружного отита*

А.В. Гуров, М.А. Юшкина

1426

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

*Оценка эффективности своевременного применения
противовирусных средств в терапии гриппа*

Е.П. Селькова, Т.А. Гренкова, А.С. Лапицкая,
Н.В. Гудова, А.С. Оганесян

1431

*Эффективность специфической противовирусной и
иммуномодулирующей терапии в лечении хронической
воспалительной патологии ротоглотки, осложненной
вирусными инфекциями семейств Herpesviridae
и Papillomaviridae*

А.И. Крюков, А.Б. Туровский, И.А. Попова,
М.В. Савостикова

1435

*Опыт лечения хронического аденоидита у детей
дошкольного возраста*

Г.В. Санталова, Е.С. Гасилина

1441

*Концепция комплексного подхода к диагностике
и лечению больных с оториносинусогенными гнойно-
воспалительными внутричерепными осложнениями
в современных условиях*

Ю.К. Янов, А.А. Кривопапов, А.Ю. Щербук,
А.Н. Рубин, Н.А. Тузиков

1447

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

*Редкое осложнение тонзилэктомии: подкожная
эмфизема и пневмомедиастинум*

В.М. Свистушкин, В.Е. Добротин, П.А. Кочетков,
Л.С. Карапетян, Э.Е. Аветисян

1455

*Правила оформления статей, представляемых
к публикации в РМЖ «Оториноларингология»*

1460

Главный редактор

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, Москва

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Лешенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Редакционный совет

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ГБОУ ДПО «РМАПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарст-

венных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника МКНЦ ДЗМ, Москва

Пирадов М.А., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи по научной и координационной работе

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Особенности течения инфекционного процесса при патологии верхних дыхательных путей

Профессор А.И. Крюков, д.м.н. А.Б. Туровский, к.м.н. И.Г. Колбанова,
к.м.н. Ю.С. Кудрявцева

ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена особенностям течения инфекционного процесса при патологии верхних дыхательных путей (ВДП). Показано, что микробиомы ВДП играют двойную роль: с одной стороны, они оказывают положительное влияние на экосистему макроорганизма, с другой – подвергают слизистую оболочку ВДП длительной колонизации разнородных микроорганизмов. В процессе колонизации микроорганизмы внедряются, устанавливают взаимодействие между собой, с хозяином, борются за ведущие позиции, приспосабливаются к факторам окружающей среды. Длительное приспособление повлияло на развитие у определенных видов бактерий способности к биопленкообразованию. Отличительной особенностью таких бактерий, существующих в составе сообществ, является повышенная в 50–500 раз резистентность к антибактериальным препаратам. Биопленки образуют пневмококк и синегнойная палочка при хроническом синусите и отите, β-гемолитический стрептококк при хроническом тонзиллите. В настоящее время считается, что именно биопленкообразование делает в ряде случаев безуспешной антибактериальную терапию при гнойно-воспалительном процессе. Авторами предложено использование препаратов группы макролидов, а именно рокситромицина, у больных с острым инфекционным воспалением ВДП.

Ключевые слова: острые инфекции, верхние дыхательные пути, макролиды, рокситромицин, биопленки, колонии бактерий, микробиом, резистентность, антибактериальная терапия.

Для цитирования: Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Кудрявцева Ю.С. Особенности течения инфекционного процесса при патологии верхних дыхательных путей // РМЖ. 2016. № 21. С. 1399–1402.

ABSTRACT

Infectious disease in upper respiratory tract disorders

Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Kudryavtseva Yu.S.

L.I. Sverzhevskiy Scientific Research Institute for Ear, Nose, and Throat Diseases, Moscow

The paper discusses specific features of infectious diseases in patients with upper respiratory tract (UPT) disorders. It was demonstrated that UPT microbiomes have a dual role. First, they have positive effects on host ecosystem. Second, they colonize UPT mucosa with various microbes for a long time. In the course of colonization, microorganisms invade the host, cooperate and interact with the host, compete, and adapt to environmental factors. As a result of long-term adaptation, certain bacteria are able to form biofilms. These bacteria while being integrated into the biological community are characterized by very high (50-500-fold) antibacterial resistance. Pneumococci and P. aeruginosa form biofilms in chronic sinusitis and otitis, beta-hemolytic Streptococci form biofilms in chronic tonsillitis. Currently, it is generally accepted that biofilms are responsible for ineffective antibacterial therapy for pyogenic inflammatory conditions in a number of patients. The authors recommend macrolides, i.e., roxithromycin, for acute UPT infections.

Key words: acute infections, upper respiratory tract, macrolides, roxithromycin, biofilms, bacterial colony, microbiome, resistance, antibacterial therapy.

For citation: Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Kudryavtseva Yu.S. Infectious disease in upper respiratory tract disorders // RMJ. 2016. № 21. P. 1399–1402.

Острые инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) являются одной из наиболее распространенных причин обращения к врачу. Данное патологическое состояние может оказывать существенное влияние на качество жизни человека [1–4], приводить к серьезным экономическим последствиям с точки зрения производительности и работоспособности. Например, в США около 6 млрд долларов тратится ежегодно на терапию инфекций ВДП [5].

С анатомической точки зрения к ВДП относятся все отделы, которые лежат выше голосовых связок: нос, околоносовые пазухи, носоглотка, ротоглотка, гортаноглотка. В клинической практике инфекция обычно затрагивает две или более смежные области. В медицинских стандартах за-

болевания ВДП обозначаются кодами J34.2, J34.3. В данном обзоре под «инфекцией верхних дыхательных путей» подразумеваются острый ринит, острый синусит, острый фарингит.

Острое воспаление ВДП имеет, прежде всего, вирусное происхождение, которое на первом этапе «прокладывает путь» бактериальной инфекции. При поражении вирусом длительный контакт слизистой оболочки с патогенными бактериями вызывает вторичное бактериальное инфицирование.

Основными возбудителями острых инфекций ЛОР-органов являются 3 микроорганизма: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Определенное значение имеют также *Streptococcus pyogenes*

(в особенности при тонзиллофарингите) и *Staphylococcus aureus*. В отличие от заболеваний нижних дыхательных путей (в частности, пневмоний), атипичные микроорганизмы (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila*) клинического значения для ВДП не имеют.

Как известно, слизистая оболочка ВДП является резервуаром разнообразного сообщества микроорганизмов (патогенов), в т. ч. *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Staph. aureus* [6], которые при определенных условиях превращаются в возбудителей инфекционных заболеваний. Для того чтобы вызвать инфекционное воспаление ВДП, бактерии в первую очередь необходимо колонизировать слизистую оболочку. Колонизация этой ниши представляет собой динамический и достаточно непростой процесс. Микроорганизму необходимо внедриться, занять ведущие позиции, наладить взаимодействие с микробами, с хозяином, а также приспособиться к факторам окружающей среды. В состоянии равновесия эта экосистема играет главную положительную роль для человеческого организма [7].

Однако при возникновении дисбаланса в это респираторное микробное сообщество может внедриться новый бактериальный или вирусный возбудитель, который будет способствовать нарушению данной экосистемы, превращая условно-патогенные формы в патогенные, вызывая инфекционное воспаление [8].

В 1960 г. Hardin [9] в своих работах указал, что полностью конкурентные виды не могут колонизировать одновременно одну и ту же экологическую нишу, это свидетельствует о том, что один микроорганизм способен полностью уничтожить другой. Тем не менее концепция колонизации считается более сложной и зависит от нескольких факторов. Например, кожные покровы и любая поверхность слизистой оболочки тела колонизируются непосредственно после рождения ребенка широким спектром бактерий. Бактериальные сообщества превращаются в сложную экосистему в первые годы жизни, они значительно варьируют у разных людей и меняются с течением времени [10, 11].

В ВДП аналогичным образом формируются свои микробиомы. Качество и количество их зависит от ряда факторов: генетического фона хозяина, возраста, окружающей среды, использования антибиотиков, вакцинации, времени года, курения, социального статуса, характера социальных контактов, а также от количества братьев и сестер [12]. Кроме того, имеют значение характеристики микробов. Микроб должен быть способен преодолеть местные механизмы защиты (слизь), прикрепиться к эпителию, т. е. преодолеть барьеры иммунной системы хозяина. Другим важным условием колонизации является способность вытеснять «старожилов», которые уже присутствуют в ВДП [13, 14].

С этой целью микробиом разработал целый ряд различных инструментов взаимодействия, которые приводят к отрицательным и положительным эффектам их сосуществования. Положительным признается способ совместного существования, когда один микроорганизм создает благоприятные условия для другого — мутуализм, комменсализм, симбиоз, — тем самым помогая уклониться от иммунной системы хозяина. К отрицательным эффектам совместного существования относят межвидовую конкуренцию, когда организмы непосредственно конкурируют за

одну и ту же нишу или когда иммунные реакции хозяина несоразмерно сильно влияют на одного из конкурирующих микроорганизмов. Полагают, что именно комменсалы играют важную роль в предотвращении инфекционного заболевания. Возможные механизмы, с помощью которых это происходит, заключаются в способности подавлять и препятствовать колонизации другими патогенами, оказывать иммуномодулирующий и стимулирующий слизистую оболочку эффект и улучшать ее барьерную функцию [15].

В настоящее время хорошо известно, что ряд бактерий, участвующих в формировании сообществ, способны к биопленкообразованию. Такие бактерии обладают повышенной в 50–500 раз резистентностью к антибактериальным препаратам. Биопленки образуют пневмококк и синегнойная палочка при хроническом синусите и отите, способность β-гемолитического стрептококка к биопленкообразованию отмечена при хроническом тонзиллите. Считается, что именно способность к формированию биопленок делает в ряде случаев безуспешной антибактериальную терапию. На практике часто складываются ситуации, когда антибактериальные средства в терапевтических концентрациях эффективны лишь по отношению к диффузно распределенным планктонным культурам, в то время как бактерии внутри биопленки оказываются недоступными и начинают размножаться и вновь диссеминировать после завершения курса лечения, приводя к формированию хронических процессов и рецидивам заболевания. Знание особенностей инфекционного воспаления ВДП имеет огромное клиническое значение, т. к. помогает врачу-клиницисту правильно назначить наиболее эффективный антибиотик.

Выбор антимикробных препаратов делают эмпирически, на основе данных о структуре и антибиотикорезистентности возбудителей в регионе. Кроме того, необходимо учитывать тяжесть состояния пациента, а также риск наличия инфекции, вызванной резистентными штаммами микроорганизмов (например, у пациентов, получавших антибиотики в течение предыдущих 4–6 нед.). Необходимо помнить и о том, что основным признаком бактериального воспаления является сохранение или ухудшение симптомов вирусной инфекции в течение более 7–10 дней.

В аспекте вышеизложенного мы остановили свое внимание на препаратах группы макролидов. Структура большинства макролидов, в частности рокситромицина, схожа с таковой у гомосеринлактонов и ацилгомосеринлактонов, что позволяет предположительно охарактеризовать их роль как веществ, нарушающих кворум у бактерий различных видов. Нарушение кворума снижает вирулентность бактерий, а для некоторых видов может предотвращать развитие ярко выраженной инфекции.

Макролиды содержат в молекуле макроциклическое лактонное кольцо, связанное с углеводными остатками. Это преимущественно бактериостатические антибиотики, но в зависимости от вида возбудителя и концентрации могут проявлять бактерицидный эффект. Макролидные антибиотики ингибируют синтез белка в микроорганизмах за счет взаимодействия с рибосомами бактериальных клеток. Этот процесс является необратимым ковалентным и, по всей видимости, комплементарным, что обеспечивает видовую и штаммовую специфичность действия макролидов. Особо нужно подчеркнуть, что макролиды взаимодействуют с 50S рибосомными субъединицами бактериальных клеток (или с 30S у некоторых микроорганизмов),

НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЕЦКОЕ
КАЧЕСТВО

которых нет в организме человека. При воздействии на растущую популяцию микроорганизмов макролиды подавляют деление бактериальных клеток, и те потом гибнут «от износа».

Таким образом, макролиды относятся к бактериостатическим препаратам и действуют лишь на быстрорастущие микробы. Следовательно, их применение может быть эффективным только при лечении острых, но не хронических или вялотекущих бактериальных инфекций.

Рокситромицин по химической структуре близок к эритромицину, т. е. относится к макролидам с 14-членным лактонным кольцом. Имея сходный с эритромицином спектр антимикробного действия, рокситромицин в то же время проявляет значительно большую устойчивость к кислотному гидролизу и более высокую биодоступность, благодаря хорошему всасыванию в желудочно-кишечном тракте. Высококочувствительны к макролидам грамположительные кокки (пневмококк, пиогенный стрептококк), микоплазма, легионелла, хламидии, коклюшная палочка *Bordetella pertussis*, дифтерийная палочка; умеренно чувствительны – гемофильная палочка, стафилококк; резистентны – бактероиды, энтеробактерии, риккетсии (табл. 1). Для всех макролидов характерен постантибиотический эффект – подавление бактериального роста после прекращения приема антибиотика, что имеет важное клиническое значение. Постантибиотический эффект макролидов отмечен в отношении *Str. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *H. influenzae*, β -гемолитического стрептококка группы А, *M. catarrhalis*, *L. pneumophila*.

При объяснении терапевтической эффективности макролидов у больных с инфекцией дыхательных путей, помимо собственно антибактериальной активности этих препаратов, следует учитывать их дополнительное воздействие на бактерии – снижение вирулентности, супрессия продукции токсических веществ бактериального происхождения, уменьшение образования биопленки. Общеизвестно, что воспаление является высокоэффективным компонентом интегральной противoinфекционной за-





Антибиотик оптимального действия



Таблица 1. Сравнительная активность (МИК₉₀ мг/л) макролидов в отношении различных микроорганизмов (20)

Микроорганизмы	Макролид			
	эритромицин	азитромицин	рокситромицин	кларитромицин
А. Грамположительные				
<i>Corynebacterium spp.</i>	>39	128	>45	15*
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,72	2,8	1,3	0,58*
<i>Str. Group A</i>	<0,63	1,09	2,6	<0,33*
<i>Str. Group B</i>	<0,14	0,34	0,33	<0,12*
<i>Str. pneumoniae</i>	0,39	1,21	0,31	<0,21*
Б. Грамотрицательные				
<i>Bordetella pertussis</i>	0,03	0,06	0,11	0,02*
<i>Campylobacter jejuni</i>	2,30	0,12*	4,00	6,00
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25	0,25	0,25	0,03*
<i>Haemophilus influenzae</i>	8,00	2,80*	24,00	9,00
<i>Legionella spp.</i>	0,49	2,00	0,31	<0,12*
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,54	0,09*	1,21	0,13
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,97	0,06*	1,00	1,60
<i>Neisseria meningitidis</i>	5,60	2,00*	3,00	2,70

Примечание. * Приоритет среди сравниваемых макролидов

-  Широкий спектр действия
-  Высокие и стабильные концентрации в крови и в тканях
-  Удобный однократный режим дозирования
-  Высокий профиль безопасности

Представительство «Эспарма ГмБХ» в России
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306
Тел.: 8 (499) 579-33-70; факс: 8 (499) 579-33-71
www.esparma.ru



щитной системы макроорганизма. Воспаление также рассматривают как центральное звено патогенеза широкого круга неинфекционных заболеваний. Потенциальные противовоспалительные или, что более правильно, модулирующие воспаленные эффекты макролидов при заболеваниях дыхательных путей многообразны: воздействие на секрецию цитокинов/хемокинов; влияние на нейтрофилы – оксидативный взрыв, фагоцитоз, хемотаксис, усиление апоптоза, стимуляция дегрануляции; уменьшение трансэндотелиальной миграции нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов; усиление мукоцилиарного клиренса; снижение секреции слизи бокаловидными клетками.

В проведенных в последние годы исследованиях установлено, что рокситромицин значительно снижает способность к адгезии у *M. catarrhalis* и, что наиболее интересно, у *Pseudomonas aeruginosa* (несмотря на то, что он не имеет противомикробной активности в отношении этого макроорганизма) [16]. Псевдомонады часто встречаются при инфекционных осложнениях хронических заболеваний легких и значительно ухудшают прогноз у таких пациентов. Хорошо известно, что *P. aeruginosa* формирует моно- и полимикробные (в сочетании с другими бактериями и грибами рода *Candida*) биопленки. Такие биопленки имеют высокую степень устойчивости к антибиотикам и являются бичом современной медицины. Рокситромицин хорошо проникает в биопленки, в т. ч. в зрелые, значительно нарушает архитектуру сформировавшихся биопленок, делая их более проницаемыми, замедляет рост формирующихся биопленок, снижает продукцию альгинатов (компонентов, стабилизирующих биопленку) и других экзополисахаридов. Установлено, что применение рокситромицина в сочетании с другими антибиотиками (например, имипенемом) приводит к эрадикации возбудителя в 82% случаев. При этом использование монотерапии (тем же имипенемом) не дает подобного результата. В таких исследованиях отмечается роль рокситромицина именно как препарата-помощника, обеспечивающего доступ внутрь биопленки для других антибиотиков. Рокситромицин снижает вирулентность микроорганизмов. В частности, он является единственным антибиотиком, препятствующим продукции пневмолизина у *Str. pneumoniae* и замедляющим развитие бактериемии при инфекциях, вызванных стрептококками, устойчивыми к макролидам.

Относительно высокая эффективность макролидов при респираторной инфекции объясняется их способностью создавать стабильно высокие концентрации в тканях, многократно превышающие уровень в сыворотке крови. Наиболее интенсивно макролиды накапливаются в миндалинах, лимфатических узлах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхиальном секрете, плевральной жидкости, органах малого таза. Макролиды эффективны в отношении возбудителей, расположенных внутриклеточно (в тканях, макрофагах, лейкоцитах), что особенно важно при лечении легионеллезной и хламидийной инфекции, т. к. эти возбудители располагаются внутриклеточно. Это также весьма важно при стрептококковой инфекции (тонзиллит, фарингит), при которой имеет место явление незавершенного фагоцитоза возбудителя.

Оценивая роль макролидов в лечении инфекцией дыхательных путей, нужно прежде всего отметить накопленный в течение десятилетий опыт успешного применения этих препаратов у пациентов с данной патологией, подтвердивший их эффективность и безопасность. Макролиды актив-

ны в отношении большинства респираторных патогенов: пневмококка, атипичных возбудителей, пиогенного стрептококка [17, 18]. Итак, рокситромицин активен в отношении широкого спектра респираторных патогенов, эффективен и безопасен, доступен в лекарственных формах для внутривенного введения и приема внутрь (возможно проведение ступенчатой терапии), оказывает иммуномодулирующее действие, препятствует образованию биопленок. Его рекомендуют применять как монотерапию при легких инфекциях дыхательных путей, в составе комбинированной терапии при тяжелом течении инфекции, при резистентности к другим антибактериальным препаратам, аллергических реакциях или повышенной чувствительности к пенициллинам и цефалоспорином.

Макролиды относятся к препаратам с минимальным количеством нежелательных реакций, это ставит их в ряд ценных, эффективных антибактериальных лекарственных средств, занимающих достойное место среди своих «сородичей».

Литература

- Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis // Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 2004. Vol. 193. P. 3–5.
- Macdonald K.I., McNally J.D., Massoud E. The health and resource utilization of Canadians with chronic rhinosinusitis // Laryngoscope. 2009. Vol. 119. P. 184–189. doi: 10.1002/lary.20034.
- IMS Health. Canadian Disease and Therapeutic Index (CDTI) database. 2006.
- Pleis J., Lucas J. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey. 2007. National Center for Health Statistics // Vital Health Stat. 2009. Vol. 10.
- Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis // Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 2004. Vol. 193. P. 3–5.
- Watson K., Carville K., Bowman J., Jacoby P., Riley T.V., Leach A.J., Lehmann D. Upper respiratory tract bacterial carriage in Aboriginal and non-Aboriginal children in a semi-arid area of Western Australia. Kalgoorlie Otitis Media Research Project Team // Pediatr Infect Dis J. 2006 Sep. Vol. 25(9). P. 782–790.
- Blaser M.J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? // Nat Rev Microbiol. 2009 Dec. Vol. 7(12). P. 887–894.
- Murphy T.F., Bakaletz L.O., Smeesters P.R. Microbial interactions in the respiratory tract // Pediatr Infect Dis J. 2009 Oct. Vol. 28(10 Suppl). P. S121–126.
- Hardin G. The competitive exclusion principle // Science. Vol. 131(3409). P. 1292–1297.
- Spor A., Koren O., Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome // Nat Rev Microbiol. 2011. Vol. 9(4). P. 279–290.
- Grice E.J., Segre J. The skin microbiome. Nat Rev Microbiol. 2011. Vol. 9(4). P. 244–253.
- Bogaert D., De Groot R., Hermans P.W. Streptococcus pneumoniae colonisation: The key to pneumococcal disease // Lancet Infect Dis. 2004. Vol. 4. P. 144–154.
- Margolis E., Yates A., Levin B. The ecology of nasal colonization of streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae and staphylococcus aureus: The role of competition and interactions with host's immune response // BMC Microbiology. 2010. Vol. 10(1). P. 59.
- Chesson P. General theory of competitive coexistence in spatially-varying environments // Theor Popul Biol. Vol. 58(3). P. 211–237. 10.1006/tpbi.2000.1486 [PubMed].
- Blaser M.J., Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? // Nat Rev Microbiol 2009. Vol. 7(12). P. 887–894 10.1038/nrmicro2245.
- Тец В.В. и др. Особенности действия азитромицина на бактериальные биопленки возбудителей пневмоний // Антибиотики и химиотерапия. 2007. № 6. С. 9 [Tets V.V. i dr. Osobennosti deystviya azitromitsina na bakterial'nyye bioplenki vozbuditeley pnevmoniy // Antibiot.iki i khimioterapiya. 2007. № 6. S. 9. (in Russian)]
- Туровский А.Б., Колбанова И.Г. Макролиды в лечении инфекций дыхательных путей с позиции ЛОР-врача: «за» и «против» // Consilium Medicum. 2010. № 4. С. 11–14 [Turovskiy A.B., Kolbanova I.G. Makrolidy v lechenii infektsiy dykhatel'nykh putey s pozitsii LOR-vracha: «za» i «protiv». Consilium Medicum. 2010. № 4. S. 11–14 (in Russian)].
- Козлов П.С., Гарашенко Т.И., Геппе Н.А., Гомберг М.А., Зимина В.Н., Карпова Е.П., Лапина Т.Л., Овчинников А.Ю., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М., Синопальников А.И. Роль и место современных макролидов в лечении бактериальных инфекций // Лечащий врач. 2014. № 4 [Kozlov P.S., Garashchenko T.I., Geppe N.A., Gombert M.A., Zimina V.N., Karpova Ye.P., Lapina T.L., Ovchinnikov A.Yu., Ryazantsev S.V., Svistushkin V.M., Sinopal'nikov A.I. Rol' i mesto sovremennykh makrolidov v lechenii bakterial'nykh infektsiy // Lechashchiy vrach. 2014. № 4 (in Russian)].

Интраназальные глюкокортикостероиды – препараты выбора при лечении воспалительной патологии полости носа и околоносовых пазух

Профессор А.И. Крюков, профессор Н.Л. Кунельская, д.м.н. Г.Ю. Царапкин, к.м.н. А.С. Товмасын, С.А. Панасов

ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

В статье показана роль интраназальных стероидов как базисных средств в терапии аллергического ринита (АР), полипозного риносинусита. Среди топических кортикостероидов мометазона фуоат (МФ) обладает преимуществами: наиболее широким спектром показаний, высокой эффективностью, крайне низкой биодоступностью и многолетним опытом широкого практического применения. Из современных представителей класса интраназальных глюкокортикостероидов заслуживает внимания отечественный препарат Нозефрин® – с высокой аффинностью и селективностью к глюкокортикостероидным рецепторам. Нозефрин® является первым спреем российского производства содержащим МФ.

Входящий в состав Нозефрина® МФ применяется не только в лечении АР, но и входит в стандарты лечения риносинуситов, в т. ч. полипозного риносинусита. Возможно его применение у детей уже с 2-летнего возраста. Нозефрин® достоверно уменьшает все назальные симптомы интермиттирующего и персистирующего АР. В статье отмечено, что отечественный препарат Нозефрин® – достойный аналог зарубежных интраназальных противовоспалительных средств и может быть рекомендован для лечения воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, интраназальные глюкокортикостероиды, аллергический ринит, мометазона фуоат, полипозный риносинусит.

Для цитирования: Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю. и др. Интраназальные глюкокортикостероиды – препараты выбора при лечении воспалительной патологии полости носа и околоносовых пазух // РМЖ. 2016. № 21. С. 1403–1406.

ABSTRACT

Intranasal corticosteroids are a first-line treatment for inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses

Kryukov A.I., Kunel'skaya N.L., Tsarapkin G.Yu., Tovmasyan A.S., Panasov S.A.

L.I. Sverzhevskiy Scientific Research Institute for Ear, Nose, and Throat Diseases, Moscow

The paper discusses the role of intranasal steroids as a basic therapy for allergic rhinitis (AR) and rhinosinusitis with nasal polyps. Mometasone furoate, topical corticosteroid, is characterized by several advantages, i.e., the most broad range of indications, high efficacy, very low bioavailability, and long-term clinical experience. Among modern intranasal corticosteroids, Nozefrin® with its high affinity and selective effects on corticosteroid receptors is of great interest. Nozefrin® is a domestic corticosteroid for intranasal use. Mometasone furoate, the active ingredient of Nozefrin®, is one of the most common corticosteroids with established efficacy and safety and minimal bioavailability. Nozefrin® is the first mometasone furoate-containing nasal spray manufactured in Russia.

Mometasone furoate is used in AR treatment and is a standard for rhinosinusitis and nasal polyps. This agent is employed in children over 2 years. Nozefrin® significantly reduces nasal symptoms of intermittent and perennial AR. Nozefrin® equals foreign intranasal anti-inflammatory agents and can be recommended for inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses.

Key words: corticosteroids, intranasal corticosteroids, allergic rhinitis, mometasone furoate, rhinosinusitis with nasal polyps.

For citation: Kryukov A.I., Kunel'skaya N.L., Tsarapkin G.Yu. et al. Intranasal corticosteroids are a first-line treatment for inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses // RMJ. 2016. № 21. P. 1403–1406.

Актуальность

Основным направлением современной фармакотерапии ринологической патологии на сегодняшний день считается противовоспалительная терапия [1]. Из существующих средств наибольшим противовоспалительным эффектом обладают топические глюкокортикостероиды (ГКС). По причине серьезных побочных эффектов длительные

курсы таблетированных и инъекционных форм стероидных препаратов не применяются в современной оториноларингологии. Появившиеся несколько позднее ингаляционные и интраназальные формы кортикостероидов значительно снизили риск развития системных побочных эффектов, сохранив выраженное местное противовоспалительное действие.

В настоящее время интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) – это немногочисленная, но достаточно неоднородная группа лекарственных средств. Обладая схожими фармакодинамическими свойствами, ИнГКС различаются по некоторым фармакокинетическим показателям, прежде всего по значению системной биодоступности. Именно показатель системной биодоступности во многом определяет риск развития многих побочных эффектов у препаратов данной группы. Ранее выпускаемые ИнГКС на основе беклометазона, будесонида или триамцинолона, имеющие системную биодоступность от 34 до 46%, при длительном применении нередко подавляли функцию коры надпочечников, что при резкой отмене препарата приводило к развитию симптомов надпочечниковой недостаточности [2, 3]. Кроме того, существуют данные о том, что длительное применение этих препаратов приводит к замедлению роста у детей. Высокий риск побочных эффектов назальных форм препаратов беклометазона и будесонида ограничил показания к их применению. Так, в педиатрической практике эти препараты применяются лишь в терапии аллергического ринита (АР) короткими курсами у детей старше 6 лет. Во избежание развития системных осложнений, особенно у детей, следует выбирать топические ГКС с низкой биодоступностью. На основании имеющихся данных Комитет по безопасности лекарственных средств Великобритании при Европейском агентстве по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) и Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) разработали классификацию препаратов, определив группу с минимальной биодоступностью, рекомендованную для применения у детей. Так, в педиатрической практике используются, главным образом, мометазона фураат (МФ), флутиказона фураат (ФФ) и флутиказона пропионат (ФП) [4].

Препараты нового поколения, которые содержат МФ, ФП и ФФ, практически лишены нежелательных эффектов. Проведенные исследования показали, что уровень кортизола в сыворотке крови, т. е. продукция эндогенных гормонов надпочечников, на фоне лечения современными интраназальными ГКС практически не меняется [5, 6]. Эти препараты не угнетают активность мерцательного эпителия полости носа и не вызывают атрофических изменений слизистой оболочки. На фоне применения МФ эти положения подтверждены данными электронной микроскопии, а также исследованиями скорости мукоцилиарного транспорта [7]. Среди существующих интраназальных кортикостероидов МФ обладает самой низкой биодоступностью, которая составляет 0,1%, и самым быстрым развитием эффекта, который регистрируется уже через 12 ч от начала приема препарата [8]. Следует отметить, что, имея низкую системную биодоступность, ИнГКС нового поколения отличаются высокой аффинностью к кортикостероидным рецепторам, что определяет их высокий клинический эффект [2, 3]. Применение МФ разрешено у детей начиная с 2-летнего возраста. Доказано, что даже длительное назначение этого препарата не замедляет рост ребенка [9]. При наличии соответствующих показаний, соблюдении схем приема такие препараты могут применяться на протяжении длительного времени.

Топические ГКС – МФ, ФП и ФФ – являются наиболее эффективными средствами при лечении всех форм АР и считаются признанным стандартом его лечения. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что ГКС воздействуют практически на все звенья патогенеза АР [10]. ГКС проникают в цитоплазму клетки и клеточное ядро, вызывая развитие внегеномных (быстрых) и геномных (медленных) эффектов, в связи с чем начало действия препаратов отмечается через 8 ч, а полный эффект – через несколько дней. Эти механизмы лежат в основе противоаллергического, противовоспалительного и противоотечного действия ГКС [11]. При этом ГКС снижают чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям, но не снижают иммунный ответ организма на бактериальную инфекцию.

Возможности местного использования ГКС коренным образом изменили тактику ведения больных с воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух. Преимуществами фармакологического противоаллергического эффекта местных ГКС служат одновременное торможение как ранней, так и поздней фазы аллергического ответа и угнетение всех симптомов аллергического воспаления без риска возникновения побочных реакций, свойственных ГКС системного действия. Кроме того, ИнГКС, в отличие от пероральных ГКС, имеют минимальный риск развития системных побочных эффектов при условии адекватных концентраций активного вещества в слизистой оболочке носа, позволяющих контролировать симптомы АР. По результатам клинических исследований и метаанализов ИнГКС приняты как самые эффективные средства для лечения АР и отнесены к препаратам 1-го ряда при этом заболевании [12].

ИнГКС отличаются от системных ГКС своими фармакологическими свойствами: липофильностью, быстрой инактивацией, коротким периодом полувыведения из плазмы крови. Современные ИнГКС обладают низкой биодоступностью и хорошо переносятся больными. При нормально функционирующем мукоцилиарном транспорте основная часть препарата (до 96%) в течение 20–30 мин после интраназального введения переносится в глотку с помощью ресничек слизистой оболочки носа, откуда поступает в желудочно-кишечный тракт и подвергается абсорбции [13]. Поэтому биодоступность при пероральном и интраназальном применении является важной характеристикой ИнГКС, в значительной степени определяющей их терапевтический индекс, т. е. соотношение местной противовоспалительной активности и неблагоприятного системного действия. Благодаря выраженному противовоспалительному эффекту ИнГКС более предпочтительны, чем интраназальные кромоны и системные антигистаминные препараты. Клиническое начало действия ИнГКС приходится на 2–3-й день лечения, максимальный эффект развивается через несколько дней от начала лечения и сохраняется на протяжении всего курса. При наличии соответствующих показаний, соблюдении определенных мер предосторожности рекомендуется регулярное и длительное применение топических ГКС [14, 15].

Добавление МФ к антибиотикотерапии достоверно уменьшает выраженность симптомов острого риносинусита, заложенности носа и головной боли по сравнению с монотерапией антибиотиком. При применении МФ эф-

фективно уменьшаются размеры полипов уже в течение первых месяцев лечения. Препарат также высокоэффективен в профилактике рецидивов назальных полипов после функциональной эндоскопической риносинусохирургии. МФ достоверно уменьшает все назальные симптомы сезонного АР: уже со 2-го дня применения снижаются заложенность носа и общая выраженность симптомов в сравнении с действием плацебо. МФ по сравнению с флутиказоном более эффективен в уменьшении симптомов ринореи и заложенности носа при круглогодичном АР [16], а также в уменьшении выраженности риноконъюнктивальных симптомов при других формах АР. Эффективность МФ при лечении АР имеет наивысший уровень доказательности – IA, по частоте побочных эффектов МФ сопоставим с плацебо [17].

Из современных представителей класса ИнГКС заслуживает внимания содержащий мометазон отечественный препарат Нозефрин® – с высокой аффинностью и селективностью к ГКС-рецепторам.

Нозефрин® – первый российский спрей МФ для назального применения (производитель – АО «ВЕРТЕКС», Санкт-Петербург). Работа фармацевтической компании «ВЕРТЕКС» соответствует государственной программе импортозамещения. МФ, входящий в состав Нозефрина®, – один из самых распространенных ГКС с доказанным в исследованиях высоким уровнем эффективности и безопасности, обладающий минимальной биодоступностью.

Входящий в состав Нозефрина® мометазон применяется не только в лечении АР, но и входит в стандарты лечения

риносинуситов, в т. ч. полипозного риносинусита. Возможно его применение у детей уже с 2-летнего возраста. Выраженность назальных симптомов достоверно уменьшается уже через 12 ч по сравнению с таковой при приеме плацебо. МФ достоверно уменьшает все назальные симптомы интермиттирующего и персистирующего АР. Эффективно уменьшает заложенность носа при сезонном АР уже со 2-го дня применения. Нозефрин®, по сравнению с препаратами, содержащими флутиказон, эффективнее снижает симптомы ринореи и заложенности носа при круглогодичном АР.

Заключение

Содержащиеся в литературе данные убедительно демонстрируют высокую эффективность ИнГКС в качестве средств базисной терапии АР и различных форм риносинусита. Безусловно, ИнГКС не излечивают полностью АР и полипозный риносинусит. В то же время правильно подобранная глюкокортикоидная терапия способна в подавляющем большинстве случаев практически полностью купировать симптомы АР и существенно отдалить сроки рецидива полипозного процесса.

Среди препаратов нового поколения топических ИнГКС с точки зрения качества и экономических затрат выделяется отечественный аналог препаратов, содержащих МФ, – Нозефрин®. Он обладает широким спектром зарегистрированных показаний, высокой эффективностью и крайне низкой биодоступностью в отличие от беклометазона дипропионата и будесонида.

НОЗЕФРИН®

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ
мометазон в форме спрея
для лечения синусита,
аллергического ринита
и полипоза носа¹

- Выраженная противовоспалительная и противоаллергическая активность²
- Патогенетическая терапия остро и хронического риносинусита³
- Высокий уровень системной безопасности благодаря минимальной биодоступности²



- 1) Государственный реестр лекарственных средств www.grls.rosminzdrav.ru.
- 2) Инструкция по медицинскому применению препарата Нозефрин.
- 3) Принципы этиопатогенетической терапии острых риносинуситов: методические рекомендации/Х.Т. Абдулкеримов, Т.И. Гарашенко; под ред. Рязанцева С.В. – СПб.: Полифорум групп, 2014, – 40 с.

АО «ВЕРТЕКС», Россия, 199106,
Санкт-Петербург, В. О., 24-я линия, д. 27А,
Тел./факс: +7 (812) 329-30-42;
Горячая линия: 8-800-2000-305
(звонок по России бесплатный)

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ

Таким образом, отечественный препарат Нозефрин® – достойный аналог зарубежных интраназальных, противовоспалительных средств и может быть рекомендован при лечении воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух.

Литература

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // Rhinol. Suppl. 2012. № 23. P. 1–298.
2. Wolthers O.D. Relevance of pharmacokinetics and bioavailability of intranasal corticosteroids in allergic rhinitis // Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov. 2010. Vol. 4. № 2. P. 118–123.
3. Sastre J., Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids // J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. 2012. Vol. 22. № 1. P. 1–12.
4. Fokkens W.J., Jogi R., Reinartz S. et al. Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen // Allergy 2007. Vol. 62. P. 1078–1084.
5. Ненашева Н.М. Фликсоназе: новые возможности в терапии аллергического ринита // Практич. врач. 1996. С. 5–6 (3). Вып. 2. 19–20 [Nenasheva N.M. Fliksonaze: novye vozmozhnosti v terapii allergicheskogo rinita // Praktich. vrach. 1996. S. 5–6 (3). Вып. 2. 19–20 (in Russian)].
6. Brannan M.D., Seiberling V., Cutler D.L. et al. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate // Ann Allergy Asthma Immunol. 1997. Vol. 97. P. 198.
7. Minshall E., Ghaffar O., Cameron L. et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis // Otolaryngol Head Neck Surg. 1998. Vol. 118. P. 648–654.

8. Berkowitz R.B., Bernstein D.I., LaForce C. et al. Onset of action of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis // Allergy 1999. Vol. 54. P. 64–69.
9. Schenkel E., Skoner D.P., Bronsky E. et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis following 1 year treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray // Pediatrics. 2000. Vol. 101. P. e22.
10. Zhou J., Liu D.-F., Liu C. et al. Glucocorticoids inhibit degranulation of mast cells in allergic asthma via nongenomic mechanism // Allergy. 2008. Vol. 63 (9). P. 1177–1185.
11. Гушин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус принт, 1998 [Gushhin I.S. Allergicheskoe vospalenie i ego farmakologicheskij kontrol'. M.: Farmarus print, 1998 (in Russian)].
12. Jeffery P.K., Godfrey R.W.A., Adelroth E. et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of reticular collagen in asthma: a quantitative light and electron microscopic study // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. Vol. 145. P. 890–899.
13. Лещенко И.В. Место и значение способа доставки ингаляционных глюкокортикоидов // Consilium Medicum. 2008. Т. 10. № 3 (Болезни дыхательной системы). С. 2–9 [Leshchenko I.V. Mesto i znachenie sposoba dostavki ingaljacijonnyh gljukokortikosteroidov // Consilium Medicum. 2008. T. 10. № 3 (Bolezni dyhatel'noj sistemy). S. 2–9 (in Russian)].
14. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration // J. Allergy Clin Immunol. 2003. № 6. P. 1171–1183.
15. Вознесенский Н.А. Влияние фармакокинетических характеристик ингаляционных ГКС // PMЖ. 2008. № 2. С. 3–8 [Voznesenskij N.A. Vlijanie farmakokineticheskix harakteristik ingaljacijonnyh GKS // RMZ. 2008. № 2. S. 3–8 (in Russian)].
16. Mandl M., Nolon K., Lutsky B. N. and the 194-079 Study Group. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis // Ann. Allergy Asthma Immunol. 1997. Vol. 79. P. 370–378.
17. Penagos M., Compalati E., Tarantini F., Baena-Cagnani C.E., Passalacqua G., Canonica G.W. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials // Allergy. 2008. Vol. 63. P. 1280–1291.



НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ



СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ
ОТДЕЛЕНИЕ



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



КОМИТЕТ
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
ПРАВИТЕЛЬСТВА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА



КОМИТЕТ
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
ПРАВИТЕЛЬСТВА
ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Место проведения:

Бизнес-центр отеля «Парк Инн Пулковская»,
Санкт-Петербург, пл. Победы, 1.
Ст. метро «Московская»

Время работы Конференции:

16 декабря с 9.00 до 18.00
17 декабря с 9.00 до 18.00

Регистрация участников:

16 декабря с 8.30
17 декабря с 8.30



16-17 ДЕКАБРЯ 2016 ГОДА

VIII РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ
И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ –
ПРОБЛЕМА XXI ВЕКА.
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2016»

Роль местной терапии в лечении больных с острым риносинуситом в амбулаторных условиях

Профессор А.Ю. Овчинников, профессор Н.А. Мирошниченко, Г.Б. Шаграманян, к.м.н. В.А. Рябинин

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Острый риносинусит – одно из самых частых заболеваний, встречающихся в практике оториноларинголога. Частота обращений пациентов с острым риносинуситом возрастает как в амбулаторной, так и в стационарной практике. Несмотря на развитие современной медицины, с каждым годом актуальность проблемы данного заболевания растет, и это имеет ряд причин. В первые часы и дни заболевания очень важным является местное лечение, которое помогает быстро купировать воспаление и добиться выздоровления без использования системных антибактериальных препаратов. Вяжущие средства на основе серебра образуют защитную пленку из молекул серебра, которые связываются с белковыми молекулами на поврежденной инфекционным процессом слизистой оболочке. Появление в нашей практике промышленного протаргола, так называемого доступного протаргола, позволило с успехом решить проблемные вопросы его применения. Статья включает описание клинических исследований, основных возбудителей и эффективности лечения пациентов с острым риносинуситом в поликлинике и стационаре в сравнении. Показаны основные принципы лечения, освещены проблемы системной антибактериальной терапии и важность местной терапии острого риносинусита.

Ключевые слова: острый риносинусит, местная терапия, протаргол, амбулаторное лечение.

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Шаграманян Г.Б., Рябинин В.А. Роль местной терапии в лечении больных с острым риносинуситом в амбулаторных условиях // РМЖ. 2016. № 21. С. 1407–1410.

ABSTRACT

Topical treatment of acute rhinosinusitis in outpatient departments

Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Shagramanyan G.B., Ryabini V.A.

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Acute rhinosinusitis is one of the most common ENT disorders. The occurrence of acute rhinosinusitis increases both in outpatients and inpatients. Despite the progress in medicine, the importance of this diseases is steadily growing for a number of reasons. In the first hours and days, topical treatment is of crucial importance since it rapidly reduces inflammation and cures the disease. As a result, no systemic antibacterial agents are required. Colloidal silver products form protective film coating on the inflamed mucosa since silver molecules bind protein molecules. Industrial (or available) protargol resolved the issues of its clinical use. The paper summarizes clinical trials, major causative agents of acute rhinosinusitis, and some aspects of treatment efficacy in outpatient and inpatient departments. Key management approaches, systemic antibacterial therapy, and the importance of topical treatment are discussed.

Key words: acute rhinosinusitis, topical therapy, protargol, outpatient treatment.

For citation: Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Shagramanyan G.B., Ryabini V.A. Topical treatment of acute rhinosinusitis in outpatient departments // RMJ. 2016. № 21. P. 1407–1410.

Болезни верхних дыхательных путей характеризуются широкой распространенностью среди взрослого населения. К сожалению, они часто являются причиной развития хронических заболеваний других органов и систем организма, а также могут приводить к появлению опасных для жизни осложнений [1].

Острый риносинусит относится к числу наиболее распространенных заболеваний, и эта проблема с каждым годом становится все актуальнее. В Европе ежегодно острый риносинусит поражает 1–5% взрослого населения, в России заболевают около 10 млн человек [2].

Частота обращений пациентов с острым риносинуситом возрастает как в амбулаторной, так и в стационарной практике. Позднее начало лечения, неприменение местной терапии, неадекватный выбор антибактериальных препаратов и иррациональная организация оказания помощи снижают эффективность лечения и приводят к ряду отрицательных результатов, в т. ч. более длительному течению заболевания, росту числа осложнений, развитию хронического воспалительного процесса. Все это влечет отрицательный со-

циально-экономический эффект от необоснованной госпитализации, перезагруженность стационаров, увеличение расходов, более длительный срок нетрудоспособности.

В США и странах Западной Европы большинство пациентов с острым риносинуситом лечатся в амбулаторных условиях и госпитализируются лишь при тяжелых формах [3].

Высокий уровень заболеваемости риносинуситами связан с рядом негативных факторов: ростом числа вирусных заболеваний, увеличением антибиотикорезистентных штаммов бактерий, большой частотой иммунодефицитных и аллергических заболеваний. Более того, неадекватное лечение воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух приводит к увеличению случаев хронических процессов, поэтому необходимо более тщательно подходить к выбору и назначению рациональной терапии воспалительных процессов в полости носа и околоносовых пазух [4].

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в подавляющем большинстве случаев являются начальным звеном в цепи патологических изменений воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. На на-

чальных этапах патологического процесса воспалительные изменения вызваны воздействием вирусных агентов, которые запускают патофизиологическую реакцию. Конечно, на амбулаторном приеме определить точную этиологию ОРВИ практически невозможно. Опираясь на клиническую картину, врач предполагает влияние того или иного вируса. Наиболее часто причиной острого вирусного воспаления верхних дыхательных путей являются респираторные вирусы (вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, аденовирусы, коронавирусы и др.). Практически все ОРВИ начинаются с развития острого ринита. Однако достаточно быстро в воспалительный процесс вовлекается слизистая оболочка не только полости носа, но и околоносовых пазух, т. к. они представляют собой единую структурную и физиологическую систему, поэтому мы говорим о развитии острого риносинусита [5].

Острое воспаление слизистой оболочки сопровождается выраженным патоморфологическим процессом, который включает тканевые, клеточные и иммунные реакции. В первые часы и дни заболевания очень важным является местное лечение острого риносинусита, которое помогает быстро купировать воспаление и добиться выздоровления без использования системных антибактериальных препаратов.

Применение системной антибактериальной терапии при остром риносинусите в начале заболевания серьезно осложняет проблему лечения. Переоценка практическими врачами эффекта системных антибиотиков при острых инфекциях ЛОР-органов объясняется высокой частотой спонтанного выздоровления пациентов при этих инфекциях и ошибочным мнением, что системные антибиотики предотвращают развитие бактериальной суперинфекции при вирусных заболеваниях. Нерациональная антибиотикотерапия ведет к катастрофическому росту антибиотикорезистентности во всем мире. На 71-й сессии Генеральной Ассамблеи ООН, которая проходила 22 сентября 2016 г., страны – члены ООН договорились, что займутся разработкой национальных планов противодействия антибиотикорезистентности, т. е. проблема приняла всемирный масштаб.

Поэтому системная антибиотикотерапия должна проводиться только при обоснованном подозрении на бактериальный синусит, когда имеются 3 признака и более из следующих: выраженная лицевая боль, гнойные выделения из носа и наличие гноя в среднем носовом ходе, повышение температуры выше 38 °С, повышение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, вторая волна заболевания после недолгого мнимого улучшения [6].

Кроме жалоб и стандартного осмотра ЛОР-органов, в последнее время в практику оториноларинголога широко внедрено эндоскопическое исследование полости носа и околоносовых пазух. Современные типы эндоскопов, как жестких, так и гибких, позволяют осуществить более детальный осмотр полости носа, соустьев околоносовых пазух и носоглотки. При бактериальном синусите мы можем выявить гнойное отделяемое в среднем носовом ходе. Однако отсутствие патологического отделяемого в полости носа не исключает заболевания околоносовых пазух. Это может объясняться блоком соустья или выраженной вязкостью секрета [7].

Для более точной постановки диагноза риносинусита используются рентгенологические методы обследования – самые распространенные в диагностике синуситов. Они позволяют судить о наличии или отсутствии пазух, их форме, размерах, а также локализации и распространенности патологического процесса.

Компьютерную томографию (КТ) околоносовых пазух при острых процессах применяют достаточно редко. Выполняется чаще всего при затянувшихся или хронических синуситах, сохранении клинической картины на фоне адекватного лечения, при угрозе развития осложнений.

В начале заболевания местное лечение острого риносинусита должно начинаться безотлагательно. Так как для топической терапии существует большое количество разнообразных групп препаратов, необходимо придерживаться принципа последовательного использования препаратов с различным фармакологическим действием.

Воспаление слизистых оболочек полости носа и околоносовых пазух практически всегда сопровождается компенсаторным увеличением образования слизи с изменением состава носового секрета за счет уменьшения содержания воды и повышения концентрации муцинов (нейтральных и кислых гликопротеинов). Изменение состава носового секрета приводит к увеличению вязкости носовой слизи, что способствует адгезии патогенных микроорганизмов на слизистых оболочках респираторного тракта и создает благоприятные условия для их размножения. Поэтому местное лечение острого риносинусита логично начинать с промывания полости носа. С поверхности слизистой оболочки удаляется патологический секрет вместе с патогенными микроорганизмами, аллергенами и пылью. Уменьшаются отек и воспаление, повышается тонус капилляров, за счет очищения значительно улучшается работа клеток мерцательного эпителия слизистой оболочки, усиливается движение слизи, что повышает защитные свойства слизистой оболочки полости носа.

Не стоит забывать о том, что технически неправильно выполненное промывание и использование его у маленьких детей приводят к обратному эффекту. Вместо лечебного действия за счет удаления патологического секрета мы получаем осложнения в виде острого среднего отита. Поэтому использование для орошения слизистой оболочки полости носа препаратов на основе морской воды в виде аэрозоля или капель является более физиологическим. А содержащиеся в морской воде соли и микроэлементы (Ca, Fe, K, Mg, Zn и др.) способствуют повышению двигательной активности ресничек, активизации репаративных процессов в клетках слизистой оболочки носа и нормализации функции ее желез.

Для активации механизмов местного иммунитета широко применяются иммуномодуляторы. Иммуномодуляторы состоят из лизатов бактерий и стимулируют собственные защитные силы организма. В начале заболевания их применение направлено на ускорение выздоровления, уменьшение клинических проявлений воспалительного процесса, при прогрессировании заболевания – на ограничение дальнейшей генерализации и профилактику хронического воспаления, а в стадии реабилитации – на ускорение восстановления иммунной системы и недопущение рецидивов воспалительного процесса.

В начальной стадии заболевания, а также как дополнение к системной антибиотикотерапии, которая проводится по строгим показаниям, местно могут использоваться растворы антисептиков в виде спреев и ингаляций.

Топические кортикостероиды являются «золотым стандартом» при лечении острого риносинусита. Их применяют при среднетяжелых и тяжелых формах, при поражении нескольких пазух. На клеточном уровне противовоспалительное действие кортикостероидов проявляется уменьшением количества тучных клеток и базофилов, вы-

раженным снижением количества эозинофилов и их продуктов в эпителии, уменьшением продукции лейкотриенов в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух.

Заложенность носа рассматривают как состояние, возникающее в результате увеличения проницаемости капилляров слизистой оболочки полости носа, вследствие чего расширяются пещеристые тела и чрезмерно увеличивается объем слизистой оболочки. Такое состояние подтверждается активными жалобами больного, данными осмотра и объективными методами исследования. Учитывая значительную роль обструкции естественных отверстий околоносовых пазух в патогенезе риносинусита, большое значение в его терапии приобретают сосудосуживающие препараты. Традиционно в этих случаях используются сосудосуживающие средства на основе α -адреномиметиков.

Однако длительное использование этих средств может стать причиной развития назальной гиперреактивности, изменения гистологического строения слизистой оболочки, т. е. вызвать развитие медикаментозного ринита. Поэтому их лучше заменить вяжущими препаратами – 3% раствором колларгола или протаргола. В их состав входит коллоидное серебро в мелкодисперсном состоянии. Они не так токсичны, как лекарства на основе ионного серебра, и не вызывают ощущение жжения и раздражения слизистой оболочки. В оториноларингологии протаргол (протеинат серебра) получил более широкое применение, чем колларгол, который чаще применяется в урологии и гинекологии.

Вяжущие средства на основе серебра образуют защитную пленку из молекул серебра, которые связываются с белковыми молекулами на поврежденной инфекционным процессом слизистой оболочке. Это приводит к снижению чувствительности слизистой оболочки к инфекционным агентам, уменьшает просвет капилляров, снижает их проницаемость, тем самым тормозя воспалительные процессы, уменьшают отечность слизистой оболочки полости носа [8].

Острое вирусное воспаление часто сменяется бактериальным воспалением, т. к. вирусы ослабляют или подавляют местный иммунитет слизистых оболочек верхних дыхательных путей. По данным литературы, самыми частыми

бактериальными возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*.

Нами на базе ГКБ им. С.П. Боткина и ГКБ им. О.И. Мухина в 2014–2016 гг. было проведено исследование микрофлоры слизистой оболочки полости носа при остром риносинусите у 186 (100%) пациентов (рис. 1).

В нашем исследовании в тройку лидеров кроме *H. influenza* и *Str. pneumoniae* вошел *Staph. aureus*, оттеснив *M. catarrhalis* на 4-е место.

По данным литературы, при проведении клинических исследований многими авторами было отмечено наличие антисептических свойств протеината серебра по отношению к *Str. pneumoniae*, *H. influenza*, *M. catarrhalis*, *Staph. aureus* – основным значимым микроорганизмам в этиологии острого риносинусита [9].

Протаргол не вызывает нарушения баланса нормальной микрофлоры. Патогенная микрофлора более чувствительна к ионам серебра, чем непатогенная, что позволяет протеинату серебра воздействовать избирательно. Если сравнивать протеинат серебра с антибиотиками, то у него есть большое преимущество, которое заключается в том, что он не вызывает дисбактериоза даже при достаточно долгом применении [10].

Кроме антисептических свойств, протаргол обладает способностью усиливать регенеративные свойства мерцательного эпителия благодаря образованию обволакивающей защитной пленки из альбуминатов серебра [8].

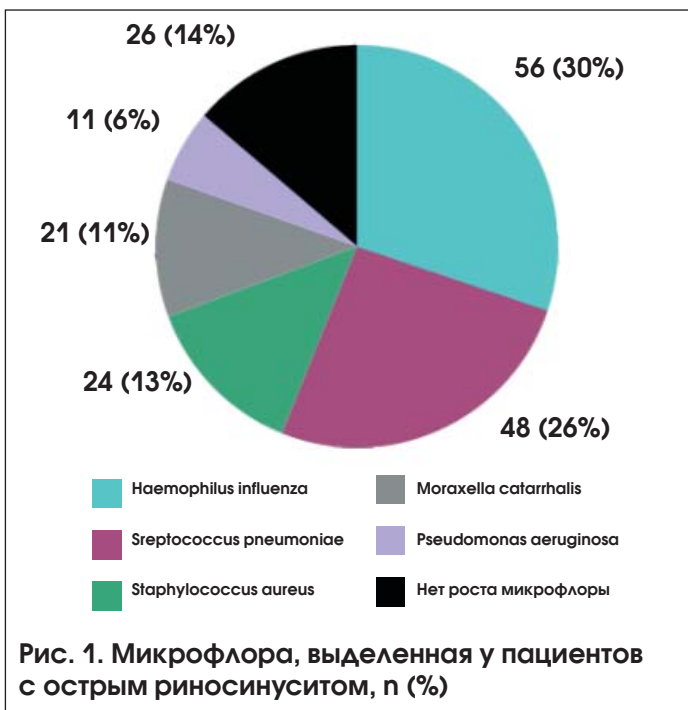
Прогресс не стоит на месте, и многие привычные вещи приходят к нам в новой форме, новом качестве, оставаясь при этом проверенным и надежным помощником. Протаргол используется в течение длительного времени. С одной стороны, он себя зарекомендовал как эффективный препарат, с другой стороны, имеет ряд проблемных качеств. К сожалению, у протаргола короткий срок действия – лишь 30 сут, и его можно купить только в аптеках, имеющих собственный производственный отдел. Самостоятельно раствор протаргола изготовить невозможно, т. к. для этого необходимо придерживаться специальных методик и точного взвешивания. С широким распространением сетевых аптек и аптечных киосков приобретение протаргола стало непростой задачей.

Появление в нашей практике современного протаргола – доступного протаргола – позволило с успехом решить проблемные вопросы. Изготовленный в заводских условиях, он поступает в аптечную сеть в безрецептурную продажу. По составу и механизму действия он идентичен всем нам известному протарголу, содержащему ионы серебра. Современный протаргол представлен в виде сухого вещества – протеината серебра (таблетка) и растворителя. Перед применением его активируют, соединив компоненты согласно инструкции по медицинскому применению, – процедура простая и доступная для каждого. Таблетка смешивается с растворителем, и через 15 мин раствор готов.

Активный препарат современного промышленного протаргола эффективен в течение 30 сут с момента активации, что подтверждено анализом стабильности протеината серебра в растворе.

Промышленный протаргол хорошо сочетается с лекарственными препаратами, которые используются при остром риносинусите. Применяется как у детей, так и у взрослых. Выпускается в форме капель и спрея.

Таким образом, в отечественной оториноларингологии накоплен большой положительный опыт применения протаргола (протеината серебра) в лечении острого риноси-



нусита, а появление в удобной и современной форме облегчает его широкое применение в клинической практике.

На базе ГКБ им. С.П. Боткина мы исследовали 109 пациентов, находившихся на лечении по поводу острого легкого и среднетяжелого риносинусита. Из них 54 – в условиях стационара, 55 – в амбулаторных условиях клинико-диагностического центра. Возраст пациентов от 18 до 74 лет. Из исследования исключались беременные, пациенты с поливалентной аллергией, с тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет тяжелого течения, иммунодефицит, риносинусит тяжелого течения). Оценивались состояния здоровья по опроснику SNOT 20, динамика лабораторных показателей, наличие выраженности симптомов, сроки выздоровления.

Лечение амбулаторных пациентов заключалось в местном применении изотонических спреев на основе морской воды, спрея промышленного протаргола по 2 дозы 3 раза в день, антибактериальных препаратов в таблетированной форме – защищенных пенициллинов или, при непереносимости, макролидов. В стационаре использовали сосудосуживающие препараты местно и инъекционные антибиотики (цефалоспорины второго поколения). Результаты исследования указывают на очевидное преимущество амбулаторного лечения, которое выражено в значительном ослаблении симптомов уже на 3-и сутки, улучшении клинико-лабораторных показателей в более ранние сроки в отличие от стационара. В стационарной группе тот же результат достигался в среднем на 2 сут позже. Средняя продолжительность нетрудоспособности в поликлинике составила 6 дней, в стационаре – 10 дней.

Исследование показало более высокую эффективность при адекватном амбулаторном лечении больных с острым риносинуситом по сравнению со стационарным лечением равнозначной категории пациентов.

Таким образом, промышленный протаргол в виде спрея эффективен при местном применении в терапии острых риносинуситов, что подтверждено высокой клинической и микробиологической эффективностью. Также стоит отметить, что применение препарата промышленного протаргола способствует предотвращению развития антибиотикорезистентности микроорганизмов и, как следствие, профилактики хронизации воспаления, что позволяет успешно применять его в терапии острых риносинуситов.

Лечение больных с острым риносинуситом должно опираться на клинические рекомендации, медицинские стандарты, международные согласительные документы, это позволит улучшить процесс лечения на всех уровнях [4].

В начале заболевания местное лечение должно применяться незамедлительно. Использование протеината серебра – промышленного протаргола в удобной и современной форме облегчает его применение в ежедневной клинической практике и позволяет улучшить качество медицинской помощи. Системные антибиотики следует назначать только при подтвержденных бактериальных риносинуситах [11].

Клинический пример

Больная Н., 28 лет. Находилась на амбулаторном лечении в ГКБ им. С.П. Боткина с диагнозом «острый двусторонний гнойный гайморит». При обращении: состояние удовлетворительное. Беспочкой жалобы на заложенность носа, слизисто-гнойные выделения из носа, головные боли, боли в области лица, повышение температуры тела. При риноскопии: гиперемия, отек слизистой обо-

лочки полости носа, отек нижних носовых раковин, после анемизации «полоска» гнойного отделяемого в средних носовых ходах. Проведено исследование: общий анализ крови, посев отделяемого из носа, рентгенологическое исследование околоносовых пазух. По данным рентгенологического исследования: субтотальное затемнение с уровнями жидкости в гайморовых пазухах.

Пациентке прописана антибактериальная терапия (амокциллин и клавулановая кислота 875+125 мг 1 таблетка 2 раза в день, курс 7 дней); лоратадин 10 мг 1 раз в день, курс 7 дней; местная терапия (сосудосуживающие капли в нос, затем промывание изотоническим раствором морской воды и промышленным протарголом по 2–3 капли в каждую половину носа 3 раза в день, курс 7 дней). На 2-й день осмотра: выраженное улучшение носового дыхания, уменьшение интенсивности головных болей. По анализам крови: грубых отклонений не выявлено (незначительный лейкоцитоз). На 3-й день лечения пациентка отметила положительную динамику в виде купирования головных болей, улучшения носового дыхания. На 5-е сутки отмечено полное выздоровление. По данным бактериологического исследования: *Streptococcus pneumoniae* 5×10^6 . Чувствительность к ампициллину, ванкомицину, левофлоксацину.

Курс терапии выдержан по схеме. Снята с амбулаторного наблюдения с выздоровлением. В дополнительном лечении не нуждалась.

Литература

1. Дайхес Н.А. и др. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Методические рекомендации. М. – СПб., 2014. 39 с. [Daykhes N.A. i dr. Printsipy etiotopatogeneticheskoy terapii ostrykh sinusitov. Metodicheskiye rekomendatsii. M. – SPb., 2014. 39 s. (in Russian)].
2. Зубков М.Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей // ПМЖ. 2009. Т. 17(2). С. 123–131 [Zubkov M.N. Algoritm terapii ostrykh i khronicheskikh infektsiy verkhnikh i nizhnikh dykhatel'nykh putey // RMZH. 2009. T. 17(2). S. 123–131 (in Russian)].
3. Fokkens W.J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 // Rhinology Suppl. 2012. № 23. P. 9–42.
4. Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов (метод. рек.). СПб., 2013. 40 с. [Ryazantsev S.V. Printsipy etiotopatogeneticheskoy terapii ostrykh sinusitov (metod. rek.). SPb., 2013. 40 s. (in Russian)].
5. Овчинников А.Ю. О чем следует помнить практикующему врачу для успешного лечения бактериального риносинусита // Дыхание. 2013. № 2. С. 11–14 [Ovchinnikov A.Yu. O chem sleduyet pomnit' prakticheskomu vrachu dlya uspeshnogo lecheniya bakterial'nogo rinosinusita // Dykhaniye. 2013. № 2. S. 11–14 (in Russian)].
6. Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Кудрявцева Ю.С., Кафарская Л.И., Изотова Г.Н. Эффективность цефиксима (супракса) у больных острым гнойным синуситом и обострением хронического гнойного синусита // Вестник оториноларингологии. 2008. № 6. С. 55–58 [Kunel'skaya N.L., Gurov A.V., Kudryavtseva Yu.S., Kafarskaya L.I., Izotova G.N. Effektivnost' tsefiksim (supraksa) u bol'nykh ostrym gnoynym sinusitom i obostreniyem khronicheskogo gnoynogo sinusita // Vestnik otorinolaringologii. 2008. № 6. S. 55–58 (in Russian)].
7. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Магомедов М.М. Медицинские стандарты амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи в оториноларингологии // Вестник оториноларингологии. 2005. № 3. С. 4–9 [Pal'chun V.T., Kryukov A.I., Magomedov M.M. Meditsinskiye standarty ambulatorno-poliklinicheskoy i statsionarnoy pomoshchi v otorinolaringologii // Vestnik otorinolaringologii. 2005. № 3. S. 4–9 (in Russian)].
8. Малавина У.С. Топические препараты для лечения воспалительных заболеваний носа и носоглотки в педиатрической практике // Российский медицинский журнал. 2014. № 26. С. 1921–1924 [Malyavina U.S. Topicheskiye preparaty dlya lecheniya vospalitel'nykh zabolevaniy nosa i nosoglotki v pediatricheskoy praktike // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2014. № 26. S. 1921–1924 (in Russian)].
9. Савватеева Д.М. Место антисептических препаратов в лечении пациентов с острыми инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей. Исследование на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи // ПМЖ. 2015. № 6. С. 336–338 [Savvatayeva D.M. Mesto antisepticheskikh preparatov v lechenii patsiyentov s ostrymi infektsionnymi zabolevaniyami verkhnikh dykhatel'nykh putey. Issledovaniye na baze NII epidemiologii i mikrobiologii im. N.F. Gamalei // RMZH. 2015. № 6. S. 336–338 (in Russian)].
10. Сичинава И.В. Протаргол в лечении риносинусита у детей // ПМЖ. 2015. Т. 23(14). С. 844–846 [Sichinava I.V. Protargol v lechenii rinosinusita u detey. RMZH. 2015. T. 23(14). S. 844–846 (in Russian)].
11. Васина Л.А. Роль ирригационной терапии в комплексном лечении острого риносинусита // Рос. ринология. 2009. № 1. С. 8–11 [Vasina L.A. Rol' irrigatsionnoy terapii v kompleksnom lechenii ostrogo rinosinusita // Ros. rinologiya. 2009. № 1. S. 8–11 (in Russian)].

Антибактериальная терапия хронического синусита

Профессор Н.Л. Кунельская, д.м.н. А.Б. Туровский, к.м.н. И.Г. Колбанова, И.А. Попова

ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

Работа посвящена вопросам эффективности лечения хронического синусита. Раскрыты основные принципы и приоритеты в выборе антибактериальной терапии на основе собственного исследования авторов.

Цель исследования: повысить эффективность лечения полипозного синусита с учетом влияния персистирующей стафилококковой инфекции на возникновение и течение этого заболевания.

Материал и методы: на основе клинико-лабораторных, иммунологических и аллергологических показателей у 105 пациентов с хроническим полипозным риносинуситом выполнен сравнительный анализ различных схем лечения полипозного синусита (топический стероид и антигистаминный препарат; топический стероид, антигистаминный препарат и антибактериальный препарат, курсом раз в полгода).

Результаты и обсуждение: распространенность среди пациентов с полипозным синуситом персистирующей стафилококковой инфекции составляет 71%, частота встречаемости пациентов, sensibilizированных к антигенам *Staphylococcus aureus*, – 55,2%. Установлено, что полипозный синусит, ассоциированный с носительством золотистого стафилококка, сопровождается в 1,5 раза более тяжелым клиническим течением. Эта закономерность объясняется более выраженным эозинофильным воспалением при полипозном синусите, ассоциированном с колонизацией *Staph. aureus*. Sensibilizация к *Staph. aureus* также приводит к увеличению выраженности эозинофильного воспаления при полипозном синусите по сравнению с несensibilizированными пациентами. Присоединение антибиотика к схеме лечения больных с полипозным синуситом значительно улучшает течение заболевания и в 1,5 раза снижает выраженность эозинофильного воспаления у всех пациентов с полипозным синуситом, и в 2 раза – у носителей и больных, sensibilizированных к антигенам *Staph. aureus*.

Заключение: больные полипозным синуситом, sensibilizированные к антигенам *Staph. aureus*, более резистентны к стандартной противорецидивной терапии топическими стероидами и антигистаминными препаратами, чем несensibilizированные пациенты, и требуют проведения бактериологического мониторинга и периодической антибактериальной терапии.

Ключевые слова: полипозный синусит, антибактериальная терапия, золотистый стафилококк, sensibilizация к золотистому стафилококку, рецидив полипозного синусита, левофлоксацин, хронический синусит, эозинофильное воспаление, антигены стафилококка, лечение полипозного синусита.

Для цитирования: Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Попова И.А. Антибактериальная терапия хронического синусита // РМЖ. 2016. № 21. С. 1411–1416.

ABSTRACT

Antibacterial treatment for chronic sinusitis

Kunel'skaya N.L., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Popova I.A.

L.I. Sverzhevskiy Scientific Research Institute for Ear, Nose, and Throat Diseases, Moscow

The paper discusses treatment efficacy of chronic sinusitis and uncovers major principles and priorities in antibacterial therapy choice based on authors' study.

Aim: to improve treatment efficacy of sinusitis with nasal polyps with respect to the effect of persistent *Staphylococcus* infection on the development and course of the disease.

Patients and methods: the study included 105 patients with chronic sinusitis and nasal polyps who underwent clinical examination and laboratory, immunological, and allergy tests. Comparative analysis of different treatment regimens (topical steroid plus antihistamine or topical steroid plus antihistamine plus antibacterial agent every 6 months) was performed.

Results: the prevalence of persistent *Staphylococcus* infection among the patients with nasal polyps was 71%. The occurrence of sensitization to *Staph. aureus* antigens was 55.2%. It was demonstrated that clinical course of nasal polyps associated with *Staph. aureus* carriage is more severe due to the eosinophilic inflammation as a result of *Staph. aureus* colonization. Moreover, sensitization to *Staph. aureus* antigens enhances eosinophilic inflammation in nasal polyps as compared with non-sensitized persons. Additional antibacterial agent significantly improves disease course and reduces eosinophilic inflammation severity by 1.5-times in all patients with nasal polyps and twice in carriers and persons sensitized to *Staph. aureus* antigens.

Conclusions: patients with nasal polyps sensitized to *Staph. aureus* antigens are more resistant to standard treatment with topical steroids and antihistamines than non-sensitized patients thus requiring bacteriological monitoring and periodic antibacterial therapy.

Key words: nasal polyps, antibacterial therapy, *Staphylococcus aureus*, sensitization to *Staphylococcus aureus*, recurrence of nasal polyps, levofloxacin, chronic sinusitis, eosinophilic inflammation, *Staphylococcus* antigens, treatment of nasal polyps.

For citation: Kunel'skaya N.L., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Popova I.A. Antibacterial treatment for chronic sinusitis // RMJ. 2016. № 21. P. 1411–1416.

Введение

Современное понимание патогенетических основ развития хронического риносинусита (ХРС) позволяет на сегодняшний день отнести эту патологию к гетерогенной группе заболеваний носа и околоносовых пазух, которые характеризуются воспалением и ремоделированием тканей.

В соответствии с европейской классификацией ХРС подразделяется на хронический риносинусит с полипами и хронический риносинусит без полипов [1]. Диагноз ХРС устанавливается при наличии по крайней мере 2-х симптомов из следующих: заложенность носа, носовая секреция и/или постназальный синдром, головные и/или лицевые боли, снижение обоняния в течение более чем 12 нед. за последний год. Согласно последним данным, различные формы ХРС отличаются также процессом ремоделирования верхних дыхательных путей. Гистологически ХРС без полипов характеризуется фиброзом слизистой оболочки и базальной мембраны, в то время как полипозный риносинусит (ПРС) сопровождается выраженным отеком с отложением альбумина и развитием псевдокиста.

Процесс ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при хроническом воспалении создает условия для ослабления защитных механизмов и в большинстве случаев делает ее более восприимчивой к воздействию различных видов микроорганизмов [2].

При хронических синуситах микробная флора отличается большим разнообразием и спектр возбудителей несколько смещается в пользу анаэробной флоры. Так, по данным ряда авторов, в 52% случаев выделяются аэробы (различные стрептококки – 21%, гемофильная палочка – 16%, синегнойная палочка – 15%, золотистый стафилококк и моракселла – по 10%). Анаэробным возбудителям принадлежит 48% случаев (*Prevotella* – 31%, анаэробные стрептококки – 22%, *Fusobacterium* – 15% и др.). Выделение энтеробактерий при синуситах может быть объяснено кишечным дисбактериозом, который рассматривается в настоящее время как побочное действие антибиотикотерапии. По причине дефицита бифидобактерий и молочнокислых бактерий происходит беспрепятственное заселение условно-патогенной микрофлорой не только кишечника, но и других сообщающихся с внешней средой полостей организма. Этим же обстоятельством объясняется выявление грибов рода *Candida* [3].

Т.Н. Леонтьева и соавт. (1988) при обследовании 200 больных ПРС выявили стафилококковую обсемененность слизистой оболочки полости носа у 70,7% больных ПРС и у 81,5% больных полипозно-гнойным риносинуситом (ПГРС). При ПРС выявлялись в основном условно-патогенные штаммы. В 13,7% определялась стрептококковая флора, представленная в большей степени зеленым стрептококком и встречающаяся одинаково часто как при ПРС, так и при ПГРС. *E. coli* высевалась из отделяемого полости носа в 10,5% случаев. По результатам исследования авторы приходят к выводу, что *S. aureus* способствует более тяжелому течению заболевания с частыми рецидивами. Флора околоносовых пазух (ОНП) как сапрофитирующая, так и патогенная крайне разнообразна, причем микробный пейзаж варьирует в зависимости от тяжести и продолжительности заболевания.

Для возникновения инфекционного процесса ведущее значение, наряду с вирулентностью возбудителя, имеет состояние макроорганизма. Оно определяется сложным комплексом факторов и механизмов, тесно связанных между собой, а также чувствительностью и резистентностью к инфекции. Наиболее значимыми факторами являются неблагоприятный аллергический фон, частые полипотомии полости носа, нерациональное назначение антибактериальных препаратов, как в виде местной терапии, так и в виде общей антибиотикотерапии.

Особое внимание в последнее время уделяется способности микроорганизмов собираться в сообщества, т. е. формировать биопленки. Доказано, что биопленки оказывают серьезное влияние на свойства и потенциальные возможности образующих их патогенов. В первую очередь речь идет о защитном матриксе, своеобразной среде внутри микроколоний, способности микроорганизмов к элементарным видам взаимодействия между собой. В биопленке бактерия способна продуцировать такие факторы устойчивости, которые не продуцируют планктонные микроорганизмы, не говоря о лабораторных штаммах, а матрикс, окружающий микроколонию, служит защитным барьером, благодаря которому бактерии в биопленке более устойчивы к внешнесредовым влияниям и действию защитных факторов организма. Биопленкообразование широко изучено на золотистом стафилококке. Продемонстрировано, что *S. aureus* может не только обсеменять слизистую полости носа, но и формировать биопленку на слизистой оболочке, в особенности у пациентов с полипами.

Недавние исследования были посвящены изучению роли биопленок в персистенции *S. aureus*: биопленки выступают в качестве резервуара для микроорганизмов и позволяют им быстро внедряться в слизистую оболочку [4]. Используя флуоресцентную гибридизацию *in situ* пептидно-нуклеиновых кислот, было продемонстрировано наличие внутриклеточно расположенного *S. aureus* в ткани полипов от пациентов с аспиририндуцированными заболеваниями дыхательной системы [5]. Также было выявлено, что данный микроорганизм располагается интраэпителиально в слизистой полипов, но не присутствует в назальном эпителии пациентов с хроническим риносинуситом без полипоза и у здоровых добровольцев. *S. aureus* не только выживает, но и размножается внутри эпителиальных клеток назальных полипов [6]. Данные исследований подчеркивают способность *S. aureus* к персистенции в условиях нарушенного механизма защиты слизистой оболочки. Как известно, Th2 сдвиг воспалительной реакции поддерживает программирование так называемых M2 макрофагов в ткани полипов, у которых, как было показано, снижена способность к фагоцитированию и внутриклеточному лизису *S. aureus* [7].

Кроме того, предполагается, что *S. aureus* высвобождает энтеротоксин в ткань полипа лишь в небольшом количестве, что приводит к постоянной стимуляции местной иммунной системы и изменению как врожденного [6], так и адаптивного иммунитета [8]. Все это позволяет бактерии в течение длительного времени выживать в пораженных дыхательных путях. Нами было проведено собственное исследование.

Цель исследования: повысить эффективность лечения ПРС с учетом изученного влияния персистирующей стафилококковой инфекции на возникновение и течение этого заболевания.

Материал и методы

В исследование включено 105 пациентов с ПРС в возрасте от 20 до 65 лет: 65 (62%) женщин и 40 (38%) мужчин. В общем количестве пациентов с ПРС 49 (47%) имели астматическую триаду (ПРС + бронхиальная астма (БА) + непереносимость НПВС), у 32 (38%) пациентов диагностирован только ПРС, у 16 (15%) – ПРС и БА.

Всем пациентам проведено стандартное клиническое обследование, а также обследование, соответствующее заболеванию: оториноларингологический осмотр (передняя и задняя риноскопия, фарингоскопия и т. д.), эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки эндоскопами, рентгенологическое исследование – КТ ОНП. Проведено микробиологическое исследование посевов со слизистой оболочки полости носа. Особое внимание, учитывая природу полипозного процесса, мы уделили иммунологическому и аллергологическому исследованиям, которые проводили по стандартной методике, разработанной НИИАЛ АМН СССР. Сенсибилизацию к золотистому стафилококку исследовали по уровню специфического IgE крови к стафилококковым энтеротоксинам А, В, TSST.

Для оценки эффективности лечения выполняли указанное комплексное обследование многократно: перед операцией и на контрольных визитах через 6 мес., далее через 1 год после операции или по показаниям.

Всем пациентам выполнена функциональная эндоскопическая риносинусхирургия по поводу ПРС. В

послеоперационном периоде все пациенты получали антибактериальную терапию согласно одной из 2-х используемых в данном исследовании терапевтических схем:

1) топические глюкокортикостероиды (ГКС), антигистаминные препараты; через 6 мес. повторный курс лечения в той же дозировке;

2) 1-я схема + антибиотик; через 6 мес. повторный курс лечения в той же дозировке.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования выявлена высокая распространенность среди пациентов ПРС персистирующей стафилококковой инфекции, которая составляет 71%, и высокая частота встречаемости пациентов, сенсибилизированных к антигенам *Staph. aureus*, – 55,2%. Установлено, что ПРС, ассоциированный с носительством золотистого стафилококка, сопровождается в 1,5 раза более тяжелым клиническим течением, нежели ПРС без носительства ($6 \pm 0,64$ балла и $4 \pm 0,84$ соответственно) и большей частотой обострений гнойного воспаления ОНП за год ($2,7 \pm 0,79$ и $1,8 \pm 0,67$ соответственно).

Описанная закономерность объективно объясняется более выраженным эозинофильным воспалением при ПРС, ассоциированным с колонизацией *Staph. aureus*, чем при ПРС, ассоциированным с инфицированием прочими микроорганизмами (*Str. pneumoniae*, *Str. viridans*, *Staph. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*), что выражается повышенным количеством эозинофилов в крови ($7,98 \pm 2,86$ и $5,98 \pm 3,20$ соответственно), в мазках со слизистой оболочки полости носа ($13,3 \pm 6,20$ и $7,87 \pm 5,22$ соответ-

Таблица 1. Данные микробиологического исследования на наличие *Staph. aureus* у пациентов в группах

Группа	Схема лечения	Кол-во пациентов	Анализ микробиологического исследования на наличие <i>Staph. aureus</i> , больных-носителей		
			перед лечением	через 6 мес.	через 1 год
Сенсибилизированные носители <i>Staph. aureus</i>	ГКС+АГ	14	14	9	10
	ГКС+АГ+АБ	35	15	0	3
Несенсибилизированные носители <i>Staph. aureus</i>	ГКС+АГ	13	13	8	6
	ГКС+АГ+АБ	13	13	1	1
Несенсибилизированные неносители <i>Staph. aureus</i>	ГКС+АГ	11	0	3	5
	ГКС+АГ+АБ	10	0	2	1
Сенсибилизированные неносители <i>Staph. aureus</i>	ГКС+АГ	4	0	3	4
	ГКС+АГ+АБ	5	0	1	1

Таблица 2. Сравнение клинических симптомов после лечения в группах

Группа	Схема лечения	Кол-во пациентов	Уровень выраженности симптомов (среднее значение в баллах)	
			через 6 мес.	через 1 год
Сенсибилизированные носители <i>Staph. aureus</i>	ГКС+АГ	14	$1 \pm 0,86$	$1,5 \pm 0,72$
	ГКС+АГ+АБ	35	$0,5 \pm 0,37$	$0,5 \pm 0,33$
Несенсибилизированные носители <i>Staph. aureus</i>	ГКС+АГ	13	$0,5 \pm 0,36$	$1 \pm 0,48$
	ГКС+АГ+АБ	13	$0,5 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,66$
Несенсибилизированные неносители <i>Staph. aureus</i>	ГКС+АГ	11	$0,5 \pm 0,41$	$1 \pm 0,81$
	ГКС+АГ+АБ	10	$0,5 \pm 0,45$	$0,5 \pm 0,56$
Сенсибилизированные неносители <i>Staph. aureus</i>	ГКС+АГ	4	$1 \pm 0,92$	$1,5 \pm 1,04$
	ГКС+АГ+АБ	5	$0,5 \pm 0,54$	$0,5 \pm 0,51$

ственно) и средним уровнем эозинофильного катионного протеина ($17,5 \pm 5,10$ и $11,3 \pm 6,07$ мкг/мл соответственно). Сенсибилизация к *Staph. aureus* также приводит к увеличению выраженности эозинофильного воспаления при полипозном синусите по сравнению с несенсибилизированными пациентами: повышение количества эозинофилов в крови ($8,26 \pm 2,97$ и $4,32 \pm 1,59$ соответственно), в мазках со слизистой оболочки полости носа ($13,3 \pm 5,54$ и $4,8 \pm 3,89$ соответственно) и повышение среднего уровня эозинофильного катионного протеина ($17,6 \pm 4,66$ и $8,0 \pm 6,64$ мкг/мл соответственно).

В группах, получавших лечение без антибиотика, положительная эрадикация микрофлоры была достигнута только в 28,5% у сенсибилизированных носителей и в 54% случаев – у несенсибилизированных носителей, что можно расценивать как спонтанную эрадикацию возбудителя на фоне нормализации носового дыхания и аэрации в ОНП, при условии отсутствия сенсибилизации (табл. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что у всех пациентов, сенсибилизированных к стафилококку, не получавших антибактериальную терапию и не являвшихся носителями, через год был выявлен рост микроорганизма в значимой концентрации ($>10^4$). Это свидетельствует о необходимости проведения бактериологического мониторинга у всех сенсибилизированных к стафилококку пациентов.

Сравнивая различные схемы лечения ПРС, мы установили, что больные полипозным синуситом, сенсибилизированные к антигенам *Staph. aureus*, более резистентны к стандартной противорецидивной терапии (табл. 2 и 3) топическими стероидами и антигистаминными препаратами, чем несенсибилизированные пациенты, и требуют проведения антибактериальной терапии.

Как известно, выбор антибиотика зависит от определенных факторов: срока последнего обострения (менее 6 мес.); результатов микробиологического исследования; тяжести течения заболевания; наличия осложнений. Все пациенты с хроническим синуситом в несколько раз чаще применяют антибактериальные препараты, что значительно повышает риск встречи с резистентной флорой. Уже этот фактор служит показанием к назначению антибиотиков, резистентность к которым минимальна.

В этом аспекте понятен повышенный интерес оториноларингологов к респираторным фторхинолонам, в частности к левофлоксацину – высокоэффективному в отношении респираторной флоры, с практическим отсутствием

резистентных штаммов в России, который, к тому же в терапевтических концентрациях способствует ингибированию синтеза биопленки.

Заключение

В нашем исследовании применение антибиотиков в составе комплексной терапии ПРС, ассоциированного с персистирующей стафилококковой инфекцией, приводит к статистически достоверному (в 2 раза) уменьшению выраженности эозинофильного воспаления и улучшению клинических показателей заболевания (клинических симптомов, картины компьютерной томографии околоносовых пазух) и снижению частоты гнойных осложнений по сравнению со стандартной противорецидивной терапией.

Фторхинолоны – это полностью синтетические препараты, которые не имеют природного аналога. Одной из последних разработок препаратов данной группы является левофлоксацин. Левофлоксацин обладает быстрым бактерицидным действием, поскольку проникает внутрь микробной клетки и подавляет, так же как и фторхинолоны первого поколения, ДНК-гиразу (топоизомеразу II) бактерий, что нарушает процесс образования бактериальной ДНК. Ферменты клеток человека не чувствительны к фторхинолонам, и последние не оказывают токсического действия на клетки макроорганизма. В отличие от препаратов прежнего поколения новые фторхинолоны ингибируют не только ДНК-гиразу, но и второй фермент, ответственный за синтез ДНК, – топоизомеразу IV, выделенную у некоторых микроорганизмов, прежде всего грамположительных. Считается, что именно воздействием на этот фермент объясняется высокая антипневмококковая и антистафилококковая активность новых фторхинолонов.

Левофлоксацин обладает клинически значимым дозозависимым постантибиотическим эффектом, достоверно более длительным по сравнению с ципрофлоксацином, а также длительным (2–3 ч) субингибирующим действием [9].

Под действием левофлоксацина отмечено повышение функции полиморфноядерных лимфоцитов у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов. Показано его иммуномодулирующее воздействие на тонзиллярные лимфоциты у больных хроническим тонзиллитом. Полученные данные позволяют говорить не только об антибактериальной активности, но и о синергическом противовоспалительном и антиаллергическом действии левофлоксацина. Левофлоксацин харак-

Таблица 3. Данные компьютерной томографии до и после лечения в группах

Группа	Схема лечения	Кол-во пациентов	Данные компьютерной томографии (среднее значение в баллах)		
			перед лечением	через 6 мес.	через 1 год
Сенсибилизированные носители <i>Staph. aureus</i>	ГКС+АГ	14	$4 \pm 0,66$	$1 \pm 0,59$	$2 \pm 0,63$
	ГКС+АГ+АБ	35	$5 \pm 0,54$	$0,5 \pm 0,72$	$1 \pm 0,63$
Несенсибилизированные носители <i>Staph. aureus</i>	ГКС+АГ	13	$4 \pm 0,92$	$1 \pm 0,66$	$1,5 \pm 0,57$
	ГКС+АГ+АБ	13	$5 \pm 0,67$	$0,5 \pm 0,55$	$1 \pm 0,61$
Несенсибилизированные неносители <i>Staph. aureus</i>	ГКС+АГ	11	$5 \pm 0,81$	$0,5 \pm 0,71$	$1 \pm 0,82$
	ГКС+АГ+АБ	10	$5 \pm 1,16$	$0,5 \pm 0,98$	$1 \pm 0,89$
Сенсибилизированные неносители <i>Staph. aureus</i>	ГКС+АГ	4	$4 \pm 1,02$	$1 \pm 0,96$	$2 \pm 1,04$
	ГКС+АГ+АБ	5	$3 \pm 1,2$	$0,5 \pm 1,24$	$1 \pm 1,12$

ЕСЛИ БЫ ЧУВСТВО
БЛАГОДАРНОСТИ
МОЖНО БЫЛО ПОКАЗАТЬ,

ОНО БЫ
БЫЛО
ТАКИМ

Таваник®

Спасибо за
профессионализм

- Оригинальный антибиотик широкого спектра^{1, 2}
- Высокая эффективность эмпирической терапии²:
 - ✓ обострений хронического бронхита
 - ✓ внебольничной пневмонии
 - ✓ острого синусита
 - ✓ цистита и пиелонефрита
- Низкий риск дисбактериоза^{3, 4}
- Удобный режим дозирования — 1 раз в день¹



ТАВАНИК® МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Левофлоксацин. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Левофлоксацин. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Таваник® — синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве активного вещества левофлоксацин — левовращающий изомер офлоксацина. Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микробных клеток. Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов в условиях как in vitro, так и in vivo. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Бактериальные инфекции, чувствительные к левофлоксацину, у взрослых: острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, неосложненные инфекции мочевыводящих путей, осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), хронический бактериальный простатит, инфекции кожных покровов и мягких тканей, для комплексного лечения лекарственно устойчивых форм туберкулеза, профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к левофлоксацину или другим хинолонам, а также к любому из вспомогательных веществ препарата Таваник®, эпилепсия; поражения сухожилий при применении фторхинолонов в анамнезе; псевдопаратифическая миастения (myasthenia gravis); детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с незавершенностью роста скелета, так как нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста); беременность (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста у плода); период грудного вскармливания (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста у ребенка). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Таблетки Таваник® 250 мг или 500 мг принимают внутрь один или два раза в сутки. Таблетки следует проглатывать, не разжевывая и заливая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана). При необходимости таблетки можно разламывать по раздольной бороздке. Режим дозирования определяется характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Продолжительность лечения варьирует в зависимости от течения заболевания. Рекомендуемый режим дозирования и продолжительность лечения у пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥ 50 мл/мин): острый синусит — по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1 раз в сутки 10–14 дней; обострение хронического бронхита — по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1 раз в сутки 7–10 дней; внебольничная пневмония — по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1–2 раза в сутки 7–14 дней; неосложненные инфекции мочевыводящих путей — по 1 таблетке Таваник® 250 мг 1 раз в сутки 2–5 дней; осложненные инфекции мочевыводящих путей — по 2 таблетки Таваник® 250 мг 1 раз в сутки или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1 раз в сутки 7–14 дней; пиелонефрит — по 2 таблетки Таваник® 250 мг 1 раз в сутки или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1 раз в сутки 28 дней; инфекции кожных покровов и мягких тканей — по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1–2 раза в сутки 7–14 дней; комплексное лечение лекарственно устойчивых форм туберкулеза — по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1–2 раза в сутки — до 3 месяцев; профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения — по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1 раз в сутки в течение 8 недель. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Головная боль, головокружение, диарея, рвота, тошнота; повышение активности печеночных ферментов в крови (например, аланинотрансферазы — АлАТ, аспартатаминотрансферазы — АсАТ), увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ); бессонница. Редко возможна острая почечная недостаточность. С неизвестной частотой (постмаркетинговые данные) возможны: токсический эпидермальный некролиз; рабдомиолиз; разрыв сухожилия; гипергликемия; гипогликемическая кома; анафилактический шок, анафилактический шок; тяжелая печеночная недостаточность, включая случаи развития острой печеночной недостаточности; нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда. Остальные нечастые, редкие и очень редкие побочные эффекты представлены в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** В случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентом, включая мониторинг в электрокардиограммы. Лечение симптоматическое. В случае острой передозировки таблеток Таваник® показано промывание желудка и введение антидотов для защиты слизистой оболочки желудка. Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализ, перитонеального диализа и постоянного амбулаторного перитонеального диализа). Специфического антидота не существует. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг по 3, 5, 7 или 10 таблеток в блистер из ПВХ / алюминиевой фольги; по 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг по 5, 7 или 10 таблеток в блистер из ПВХ / алюминиевой фольги; по 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Срок годности — 5 лет. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** П N012242/01 от 21.07.15. Перед приемом необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению препарата. ¹ Инструкция по применению препарата Таваник® (П N012242/01 от 21.07.15). ² Яковлев С. В., Яковлев В. П. Левофлоксацин — новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. М.: Диалек, 2008. 240 с. ³ Zhi-Chao Zhang, Feng Shuo Jin, Dong Ming Liu, Zhou Jun Shen, Ying Hao Sun and Ying Lu Guo. Safety and efficacy of levofloxacin, versus ciprofloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis in Chinese patients. Asian Journal of Andrology, 2012; 14: 870–874. ⁴ Фоминых Ю. А., Пахомова И. Г. Антибиотик-ассоциативные состояния в медицинской практике: актуальные проблемы, пути решения. Русский медицинский журнал. 2012. Т. 20. № 15. С. 754–757.

SANOFI

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

SARU.LEV.16.06.0749

теризуется широким антимикробным спектром, включающим грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, в т. ч. внутриклеточные возбудители [10]. При сравнении эффективности различных антибактериальных препаратов в отношении возбудителей респираторных инфекций было выявлено, что по противомикробной активности левофлоксацин превосходит остальные препараты. К нему оказались чувствительны все штаммы пневмококка, в т. ч. пенициллин-резистентные, при сравнительно более низкой чувствительности пневмококков к препаратам сравнения: офлоксацин – 92%, ципрофлоксацин – 82%, кларитромицин – 96%, азитромицин – 94%, амоксициллин/клавуланат – 96%, цефуроксим – 80%. К левофлоксацину оказались также чувствительны все штаммы моракселлы катаралис, гемофильной палочки и метициллин-чувствительного золотистого стафилококка, 95% штаммов клебсиеллы пневмонии [11]. Важным преимуществом левофлоксацина, наряду с хорошей переносимостью, является возможность однократного приема в течение суток.

Перечисленные характеристики препарата обуславливают чрезвычайно важное в практическом отношении свойство левофлоксацина – высокую комплаентность. Сокращение кратности приема и длительности лечения играют ключевую роль в формировании лучшей приверженности протоколам антибиотикотерапии.

Таким образом, левофлоксацин высокоактивен относительно основных возбудителей бактериального синусита. Как показали исследования, чувствительность пневмококка, гемофильной палочки, моракселлы к левофлоксацину превышает 99%. Отмечается также низ-

кий уровень устойчивости золотистого стафилококка (его метициллин-резистентных штаммов) и других возбудителей синусита.

Литература

1. Claus Bacher, Gabri le Holtappels. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis, pharmaceutical therapy options // GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2015. Vol. 14. Doc 09.
2. Drosos E. Karageorgopoulos, Konstantina P. et al. Fluoroquinolones compared with - lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials // CMAJ. 2008 Mar 25. Vol. 178(7). P. 845–854.
3. Строчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес, 2002 [Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. Sovremennaya antimikrobnaya khimioterapiya. Rukovodstvo dlya vrachey. M.: Borges, 2002 (in Russian)].
4. Foreman A., Psaltis A.J., Tan L.W., Wormald P.J. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis // Am J Rhinol Allergy. 2009. Vol. 23. P. 556–561.
5. Corriveau M.N., Zhang N., Holtappels G., Van Roy N., Bachert C. Detection of Staphylococcus aureus in nasal tissue with peptide nucleic acid – fluorescence in situ hybridization // Am J Rhinol Allergy. 2009. Vol. 23. P. 461–465.
6. Sachse F., Becker K., von Eiff C., Metz D., Rudack C. Staphylococcus aureus invades the epithelium in nasal polyposis and induces IL-6 in nasal epithelial cells in vitro // Allergy. 2010. Vol. 65. P. 1430.
7. Krysko O., Holtappels G., Zhang N. et al. Alternatively activated macrophages and impaired phagocytosis of S. aureus in chronic rhinosinusitis // Allergy. 2011. Vol. 66. P. 396–403.
8. Ziegler C., Goldmann O., Hobeika E., Geffers R., Peters G., Medina E. The dynamics of T cells during persistent Staphylococcus aureus infection: from antigen-reactivity to in vivo anergy // EMBO Mol Med. 2011. Vol. 3. P. 1–15.
9. Прохорович Е.А., Силина Е.Г. Возможности клинического применения левофлоксацина // Лечащий врач. 2001. № 9 [Prokhorovich Ye.A., Silina Ye.G. Vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya levofloksatsina // Lechashchiy vrach. 2001. № 9 (in Russian)].
10. Жуховицкий В.Г. Обоснование рациональной антибактериальной терапии в оториноларингологии с позиции бактериолога // Consilium medicum. 2001. Т. 3. № 8 [Zhukhovitskiy V.G. Obosnovaniye ratsional'noy antibakterial'noy terapii v otorinolaringologii s pozitsii bakteriologa // Consilium medicum. 2001. Т. 3. № 8 (in Russian)].
11. Яковлев С.В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций // Лечащий врач. 2008. № 2 [Yakovlev S.V. Mesto ftorkhinolonov v lechenii bakterial'nykh infektsiy // Lechashchiy vrach. 2008. № 2 (in Russian)].

Алгоритм выбора тактики хирургического лечения больных с хроническими паралистическими и сочетанными стенозами гортани

Профессор С.В. Старостина

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Реконструктивная хирургия в сочетании с протезированием гортани и трахеи при травматических стенозах гортани является наиболее перспективным методом, позволяющим восстанавливать анатомическую целостность органа и его функций.

Цель: для повышения эффективности хирургического лечения данной категории больных разработан алгоритм выбора оперативной тактики, который включает антропометрию пациента – определение варианта строения шеи и телосложения, построение регрессионных моделей значимых ларингометрических параметров; выбор оптимальной технологии ларингопластики в зависимости от клинических данных (размеров голосовой щели и положения голосовых складок пациента); расчет размеров аутоотрансплантата и длины T-образной трубки, основанный на математическом анализе антропо- и органомерических характеристик пациента; ларинготрахеопластику и протезирование сформированного гортанно-трахеального просвета для предупреждения рецидива стеноза и рубцевания в отдаленном послеоперационном периоде.

Материал и методы: проведено обследование 71 пациента в возрасте от 23 до 68 лет с хроническими паралистическими (31%) и сочетанными (69%) стенозами гортани с применением антропометрического, эндоскопического, спирометрического и рентгеномографического методов, а также компьютерной томографии. Использовались следующие методики лечения: экстраларингеальная латерофиксация голосовой складки

(ЛФ ГС) (n=22), экстраларингеальная ЛФ ГС со стентированием Т-образной силиконовой трубкой (n=43), рассечение рубцов после предыдущих ларингопластик с редрессацией перстневидного хряща с последующим стентированием гортани (n=6).

Заключение: в результате тщательно спланированного хирургического лечения по разработанному алгоритму с учетом варианта строения шеи и телосложения реабилитированы 68 (95,8%) пациентов с хроническими паралитическими и сочетанными стенозами гортани.

Ключевые слова: паралич гортани, хронический стеноз, латерофиксация голосовой складки, аритенотомия, Т-образная трубка, антропометрия.

Для цитирования: Старостина С.В. Алгоритм выбора тактики хирургического лечения больных с хроническими паралитическими и сочетанными стенозами гортани // РМЖ. 2016. № 21. С. 1416–1420.

ABSTRACT

Algorithm of surgical decision making in patients with chronic paralytic and combined laryngeal stenosis

Starostina S.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

In traumatic laryngeal stenosis, combined reconstructive surgery with laryngeal and tracheal prosthetics is the most promising procedure which recovers anatomical integrity and functions of larynx.

Aim: to develop an algorithm of surgical decision which increases the efficacy of the surgery and includes anthropometry (i.e., the measurement of neck parameters and the assessment of body type), building of regression models of relevant laryngeal anthropometric parameters, the choice of optimal method of laryngoplasty depending on clinical data (the size of the glottis and the location of vocal folds), calculation of autograft size and the length of T-shaped tube based on the mathematical analysis of anthropometric and organometric characteristics, laryngotracheoplasty and prosthetics of surgically created laryngotracheal space to prevent recurrent laryngeal stenosis and scarring in the late postoperative period.

Patients and methods: 71 patients aged 23-68 years with chronic paralytic (31%) and combined (69%) laryngeal stenosis were enrolled in the study. The examination included anthropometry, endoscopy, spirometry, X-ray tomography, and computed tomography. Extralaryngeal laterofixation of the vocal cord (n = 22), extralaryngeal laterofixation of the vocal cord and stenting with T-shaped silicone tube (n = 43), or dissection of scars after prior laryngoplasty and readdressing of cricoid cartilage with laryngeal stenting (n = 6) was performed.

Conclusions: planned surgical treatment using the algorithm which considers neck anthropometry and body type provided successful rehabilitation of 68 patients (95,8%) with chronic paralytic and combined laryngeal stenosis.

Key words: laryngeal paralysis, chronic stenosis, laterofixation of the vocal cord, arytenoidotomy, T-shaped tube, anthropometry.

For citation: Starostina S.V. Algorithm of surgical decision making in patients with chronic paralytic and combined laryngeal stenosis // RMJ. 2016. № 21. P. 1416–1420.

Проблема диагностики и лечения хронических паралитических и сочетанных стенозов гортани находится под пристальным вниманием оториноларингологов, хирургов, реаниматологов. В 75–95% случаев причинами стенозирования гортани и трахеи являются возросшая хирургическая активность на органах шеи с поражением ветвей блуждающего нерва, различного рода травмы гортани и нередко последствия хирургического лечения ее паралитических стенозов. Рубцово-паралитический стеноз гортани занимает 2-е место по частоте (29,9%) в структуре хронических заболеваний голосового аппарата [1–3].

Существующие методы диагностики и хирургического лечения больных многоэтапны, требуют значительных затрат на лечение, не всегда эффективны. Использование новых технологий и опорных материалов в реконструктивной хирургии позволяет реабилитировать большинство пациентов со стенозом гортани и трахеи травматической этиологии. Диагностика данной патологии стала возможной с появлением видеофибрларингоскопии, видеостробоскопии, магнитно-резонансной томографии (МРТ), спиральной компьютерной томографии. Тщательное дооперационное обследование позволяет выбрать оптимальное эффективное первичное оперативное вмешательство, т. к. при его неудачном результате исчерпывается запас здоровой ткани, и паралитический стеноз гортани переходит в рубцово-паралитический [1, 5].

Реконструктивная хирургия гортани и трахеи на современном этапе развивается в 2-х основных направлениях: совершенствование хирургической техники и разработка мер профилактики послеоперационных осложнений; профилактика рестенозирования сформированного просвета в раннем и позднем послеоперационном периоде. Ларинготрахеопластика в сочетании с протезированием гортани и трахеи является наиболее перспективным методом, позволяющим восстанавливать анатомическую целостность органа и его функции [1, 3, 5, 8]. В настоящее время используются экстраларингеальные, эндоларингеальные (с наружным и эндоскопическим доступом) методы реконструктивной хирургии. Общепринятыми способами лечения травматических стенозов гортани являются эндоларингеальные хирургические вмешательства с наружным доступом с последующим разведением и фиксацией фрагментов гортани [9–11].

Рациональное стентирование на заключительном этапе операции необходимо для сохранения созданного просвета гортани. Формирование гортанно-трахеального просвета на Т-образной трубке является наиболее физиологичным, т. к. позволяет больным на время лечения сохранить гортанное и носовое дыхание. Нередко в раннем послеоперационном периоде нарушается защитная функция гортани из-за давления краниального конца трубки на основание надгортанника и черпало-надгортанные складки: слюна и пища попадают в дыхательные

пути [8, 11, 12]. Важным является индивидуальный подбор эндопротеза с учетом строения шеи и конституции тела. Разработаны схемы ведения больных в послеоперационном периоде, включающие антибактериальную, антиоксидантную терапию, нестероидные противовоспалительные и улучшающие репарацию тканей препараты, физиотерапию и сеансы гипербарической оксигенации [1, 8].

С целью повышения эффективности хирургического лечения больных посттравматическими стенозами гортани разработан алгоритм выбора оперативной тактики, основанный на учете индивидуальных особенностей стереоморфометрических характеристик структур гортани у людей различного пола, с различным телосложением и строением шеи. Алгоритм включает: антропометрию пациента – определение варианта строения шеи и телосложения; построение регрессионных моделей значимых ларингометрических параметров; выбор оптимальной технологии ларингопластики в зависимости от клинических данных – размеров голосовой щели и положения голосовых складок; расчет размеров аутооттрансплантата и длины Т-образной трубки, основанный на математическом анализе антропо- и органометрических характеристик пациента; ларинготрахеопластику и протезирование сформированного гортанно-трахеального просвета для предупреждения рецидива стеноза и рубцевания в отдаленном послеоперационном периоде.

Материал и методы

Под наблюдением с 2004 по 2015 г. находился 71 пациент в возрасте от 23 до 68 лет с хроническим посттравматическим стенозом гортани. Первичных больных было 65, остальные 6 были ранее оперированы: количество предыдущих операций составило от 1 до 5, а сроки лечения – от нескольких месяцев до 7 лет. Проводилось оториноларингологическое и общеклиническое обследование всех больных: тщательный сбор анамнеза, определение степени тяжести сопутствующей патологии. Использованы также антропометрия и объективные методы, характеризующие степень протяженности и характер патологического процесса (эндофибробронхоскопия, стробоскопия, спирометрия, рентгеномография, компьютерная томография (КТ) гортани и трахеи).

Осуществлялся сравнительный анализ историй болезни пациентов с данной патологией, оперированных в клинике в периоды с 1996 по 2003 г. (n=24) и с 2004 по 2015 г. (n=71). У 24 больных (клиническая группа I – архивная) с паралитическими и сочетанными стенозами гортани изучались результаты хирургического лечения экстраларингеальным методом без учета конституции пациента и анализировались показатели деканюляции в отдаленном послеоперационном периоде (1 год). В клиническую группу II был включен 71 пациент с хроническим стенозом гортани, обследованный на дооперационном этапе с помощью антропометрии, спирометрии, КТ и фиброларингоскопии, оперированный по усовершенствованным методикам с учетом варианта строения шеи и телосложения. Первым этапом выполнялась трахеостомия, вторым – отсроченная (через 1–1,5 мес.) ларинготрахеопластика. Оценка эффективности лечения больных II группы (n=71) проводилась по критериям: деканюляция, динамика показателей функции внешнего

дыхания (ФВД) и интенсивность голоса до и после ларингопластики (в отдаленном послеоперационном периоде).

Пациенты клинической группы II (n=71) оперированы с использованием следующих усовершенствованных методик с учетом варианта строения шеи и телосложения:

- экстраларингеальная ЛФ ГС (n=22);
- ЛФ ГС со стентированием Т-образной силиконовой трубкой (n=43);
- рассечение рубцов после предыдущих ларингопластик с последующим стентированием гортани (n=6).

Согласно разработанной и примененной в клинике методике конституциональной ларингостереотопометрии [патент № 48738 РФ] у больных дооперационно по антропометрическим данным и регрессионным моделям ($p < 0,05$) определялись необходимые при проведении ларингопластики параметры гортани, а также размеры Т-образного эндопротеза и хрящевого аутооттрансплантата под переднюю треть голосовой складки [4, 6, 7].

22 пациентам (31%) с хроническим паралитическим стенозом производилась ЛФ ГС с аритеноидотомией [патент № 2284773 РФ], включающая экстраларингеальный подход к пластине щитовидного хряща спереди, поднадхрящичную резекцию голосового отростка черпаловидного хряща с иссечением внутренней перстнещитовидной и большей части щиточерпаловидной мышц; укладывание аутохряща под переднюю треть голосовой складки; отведение эластического конуса с голосовой складкой путем наложения лигатур и затягивание их на аутооттрансплантате, наложенном на пластину щитовидного хряща. Резекция голосового отростка черпаловидного хряща с иссечением щиточерпаловидной и внутренней перстнещитовидной мышц приводит к расширению межскладкового пространства и улучшению дыхательной функции, а подведение предварительно смоделированного по регрессионным моделям аутохряща перегородки носа под переднюю треть голосовой складки способствует сохранению голосовой функции [4, 6].

Пациентам с имеющимся рубцовым процессом в голосовом отделе (60,6%) от предыдущих вмешательств (n=43) после выполнения экстраларингеальной ЛФ ГС (рубцово-неизменной) с аритеноидотомией выполнялось стентирование гортани и трахеи силиконовой Т-образной трубкой с предварительной коррекцией ее краниального и каудального отрезков [7]. У 6 пациентов с подголосовым стенозом (8,45%) после многократных вмешательств на голосовых складках рубцовая ткань после рассечения распределялась по периметру гортани и трахеи для уменьшения сроков эпителизации сформированного просвета на Т-образном эндопротезе. Во избежание рестенозирования в подскладковом пространстве проводились реддрессация перстневидного хряща и формирование боковых стенок трахеи с помощью кожно-васкуляризованных лоскутов.

Таким образом, у 49 пациентов (69%) после ларингопластики проводилось стентирование сформированного ларинготрахеального просвета силиконовой Т-образной трубкой, предварительно смоделированной с учетом антропометрических данных и регрессионных моделей [патент № 2432969 РФ]. Существует 2 вида наиболее применяемых Т-образных силиконовых трубок у взрослых (ЗАО «Медсил»): «ТЭТсО-13/23-45/70/40» (длина краниального отрезка – 45 мм, каудального отрезка – 70 мм, диаметр овально-

проведенного традиционным методом без использования регрессионных моделей и антропометрических данных пациента (1996–2003 гг.). Учитывали наличие технических интра- и послеоперационных осложнений; неадекватные размеры эндопротеза и трансплантата; наличие грануляций и хондроперихондрита хрящевых структур; прорезывание латерофиксирующего шва и дислокацию голосовой складки к средней линии; нарушение защитной функции гортани в послеоперационном периоде (табл. 1). В клинической группе I (архивной) из 24 пациентов, оперированных экстраларингеальным доступом без учета шейного индекса и конституции, было деканюлировано 11 больных (45,8%). У 6 пациентов в раннем послеоперационном периоде латерофиксирующие швы прорезались в связи с присоединившимся отеком и гематомой подскладкового пространства; у 5 больных наблюдался хондроперихондрит гортани.

В клинической группе II (n=71) оценка динамики показателей ФВД и интенсивности голоса до и после ларингопластики (1 год) проводилась отдельно у пациентов с паралитическими (n=22) и сочетанными (n=49) стенозами гортани.

После хирургического лечения у 22 (31%) пациентов с паралитическим стенозом гортани методом экстраларингеальной ЛФ ГС с аритеноидотомией основные показатели ФВД приблизились к условной норме, а индекс Тиффно – к норме, что клинически соответствует компенсации стеноза гортани. Подведение под переднюю треть голосовой складки смоделированного по регрессионным моделям аутоаутоперитрансплантата позволило сохранить и незначительно улучшить интенсивность голоса – с $57,4 \pm 0,2$ до $59,7 \pm 0,2$ дБ.

Хирургическое лечение и дилатация сформированного просвета Т-образной силиконовой трубкой проводились у 49 (69%) пациентов клинической группы II. В данной подгруппе больных с хроническим сочетанным стенозом гортани применен способ подбора длины Т-образной трубки [7], основанный на математическом анализе антропо- и органометрических характеристик пациента. Через 8 мес. основные показатели ФВД приблизились к нормальным значениям и выросли на $14,5–29,3\%$, а индекс Тиффно – на $33,6\%$.

Сравнительный анализ эффективности хирургического лечения 95 больных с посттравматическими стенозами гортани за периоды с 1996 по 2003 г. (n=24, клиническая группа I) и с 2004 по 2015 г. (n=71, клиническая группа II), когда дооперационно стало проводиться прогнозирование ларингометрических параметров по шейному индексу пациента и антропометрическим данным, показал, что количество деканюлированных пациентов увеличилось с $45,8$ до $95,8\%$ (см. табл. 1). Из 71 пациента с посттравматическими стенозами гортани дыхательная функция была восстановлена у 68 (95,8%).

С учетом разработанной и примененной методики конституциональной ларингостереотопометрии разработан алгоритм выбора тактики хирургического лечения больных с параличами и сочетанными стенозами гортани. По антропометрическим данным для каждого пациента клинической группы II (n=71) дооперационно были построены регрессионные модели необходимых ларингометрических параметров, выбрана оптимальная технология ларингопластики в зависимости от клинических данных – размеров голосовой щели и положения голосовых складок (рис. 1).

В результате использования предложенного алгоритма выбора тактики оперативного лечения полная реабилитация наступила у 68 (95,8%) больных с хроническим стенозом гортани. Таким образом, конституциональный подход к дооперационному планированию и хирургическому лечению больных с посттравматическими стенозами гортани позволяет прогнозировать восстановление анатомической архитектоники полых органов шеи и оптимальное течение послеоперационного периода, избегать осложнений, повышать процент надежной стабилизации просвета дыхательных путей и ранней реабилитации пациентов. В случае недостаточного учета изменчивости размеров гортани возникают явления хондроперихондрита гортани, в дальнейшем – избыточное рубцевание в зоне реконструкции, что увеличивает одновременно с кратностью вмешательства и сроки инвалидизации пациентов.

Литература

1. Кирасирова Е.А., Лафуткина Н.В., Мамедов Р.Ф. и др. Тактика обследования и лечения больных с парезом или параличом гортани различной этиологии // Российский медицинский журнал. 2013. № 11. С. 564–566 [Kirasirova E.A., Lafutkina N.V., Mamedov R.F. et al. Taktika obsledovaniya i lecheniya bol'nyh s parezom ili paralichom gortani razlichnoj etiologii // Rossijskij medicinskij zhurnal. 2013. № 11. С. 564–566 (in Russian)].
2. Пальчун В.Т. Оториноларингология. Национальное руководство. М., 2008. С. 760–766 [Pal'chun V.T. Otorinolaringologiya. Nacional'noe rukovodstvo. M., 2008. С. 760–766 (in Russian)].
3. Плужников М.С., Рябова М.А., Карпищенко С.А. Хронические стенозы гортани / под ред. проф. Н.Н. Петрищева. СПб: Эскулап, 2009. С. 186 [Pluzhnikov M.S., Ryabova M.A., Karpischenko S.A. Hronicheskie stenozы gortani / pod red. prof. N. N. Petrischeva. SPb: 'Eskulap, 2009, str. 186 (in Russian)].
4. Николенко В.Н., Мареев О.В., Старостина С.В. Конституциональная ларингостереотопометрия в хирургическом лечении срединных стенозов гортани. Саратов: изд-во СГМУ, 2007. 143 с. [Nikolenko V.N., Mareev O.V., Starostina S.V. Konstitucional'naya laringostereotopometriya v hirurgicheskom lechenii sredinnyh stenozov gortani. Saratov: Izd-vo SGMU, 2007. 143 s. (in Russian)].
5. Зенгер В.Г., Наседкин А.Н., Паршин В.Д. Хирургия поврежденных гортани и трахеи. М.: Медкнига, 2007. 364 с. [Zenger V.G., Nasedkin A.N., Parshin V.D. Hirurgiya povrezhdenij gortani i trahei. M.: Medkniga, 2007. 364 s. (in Russian)].
6. Патент № 2284773 РФ, МКИ А 61 В 17/24 Способ лечения срединных стенозов гортани паралитической этиологии / О.В. Мареев, С.В. Старостина, Л.В. Шувалова (РФ; ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ» Росздрава). № 2005104919/14. Заявл. 22.02.2005. Оpubл. 10.10.2006. Бюл. № 28, С. 1–8 [Pat. № 2284773 RF, MKI A 61 B 17/24 Sposob lecheniya sredinnyh stenozov gortani paraliticheskoj etiologii / O.V. Mareev, S.V. Starostina, L.V. Shuvalova (RF; GOU VPO «Saratovskij GMU» Roszdruva). № 2005104919/14; Zayavl. 22.02.2005; Opubl. 10.10.2006; Byul. № 28, S. 1–8 (in Russian)].
7. Патент № 2432969 РФ, МПК А61М 16/00. Способ подбора длины Т-образной трубки в лечении хронических стенозов гортани / С.В. Старостина, О.В. Мареев, В.Н. Николенко (РФ); заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». № 2010125594/14. Заявл. 22.06.2010. Оpubл. 10.11.2011. Бюл. № 31. С. 1–9 [Pat. № 2432969 RF, MPK A61M 16/00. Sposob podbora dliny T-obraznoj trubki v lechenii hronicheskijh stenozov gortani / S.V. Starostina, O.V. Mareev, V.N. Nikolenko (RF); zayavitel' i patentoobladatel' GBOU VPO «Saratovskij GMU im. V.I. Razumovskogo». № 2010125594/14; zayavl. 22.06.2010; Opubl. 10.11.2011. Byul. № 31. S. 1–9 (in Russian)].
8. Перельман М.И., Королева Н.С., Бирюкова Ю.В. и др. Применение силиконовой Т-образной трубки в хирургии трахеи // Вестник оториноларингологии. 1984. № 3. С. 45–50 [Perel'man M.I., Koroleva N.S., Biryukova Yu.V. et al. Primenenie silikonovoj T-obraznoj trubki v hirurgii trahei // Vestnik otorinolaringologii. 1984. № 3. С. 45–50 (in Russian)].
9. Тарасов Д.И., Лапченко С.Н., Банарь И.М. Стенозы и дефекты гортани и трахеи. Кishinev: Shtinica, 1982. 280 с. [Tarasov D.I., Lapchenko S.N., Banar I.M. Stenozы i defekty gortani i trahei. Kishinev: Shtinica, 1982. 280 s. (in Russian)].
10. Усков А.Е. Хирургическая реабилитация больных с двусторонними паралитическими стенозами гортани // Вестник оториноларингологии. 1998. № 4. С. 58–61 [Uskov A.E. Hirurgicheskaya reabilitaciya bol'nyh s dvustoronnimi paraliticheskimi stenozami gortani // Vestnik otorinolaringologii. 1998. № 4. С. 58–61 (in Russian)].
11. Цветков Э.А., Павлов П.В. Рубцовые стенозы голосового отдела гортани: Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ. Сочи, 21–24 марта 2001 г. С. 503–506. [Cvetkov E.A., Pavlov P.V. Rubcovye stenozы golosovogo otdela gortani: Materialy XVI s'ezda otorinolaringologov RF. Sochi, 21–24 marta 2001. S. 503–506 (in Russian)].
12. Montgomery W.W. Silicone tracheal T-tube // Ann.Otolaryng. 1974. Vol. 99 (4). P. 255–260.

Болезнь Меньера: в помощь практическому врачу

К.м.н. Р.В. Зайцева

ФГБУ «НКЦ оториноларингологии» ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

В данной статье представлены обобщенные знания о болезни Меньера: клиническом течении, принципах постановки диагноза, лечебной тактике при остром вестибулярном головокружении и в межприступном периоде. Лечение болезни Меньера является эмпирическим, поскольку нет единого взгляда на этиопатогенез данного заболевания. В настоящее время при лечении острого приступа болезни Меньера применяют антиэметики и вестибулярные супрессанты, использование которых ограничено несколькими днями, т. к. препараты замедляют формирование компенсаторных механизмов при остром периферическом повреждении вестибулярного анализатора. Основные группы препаратов, применяемые при остром головокружении: антихолинергические, антигистаминные, антидопаминергические и бензодиазепины. Приведенные в статье результаты научных исследования, включая рандомизированные клинические исследования, неинтервенционные исследования (воспроизводящие схему повседневной работы с пациентами) и метаанализ, подтверждают эффективность клинического применения препарата Вертигохель при головокружении. В частности, вертиголитический эффект Вертигохеля сравним с эффективностью дименгидрината. Хирургические же вмешательства при болезни Меньера должны использоваться только в случае явной неэффективности консервативного лечения, в т.ч. медикаментозной лабиринтэктомии.

Ключевые слова: болезнь Меньера, системное головокружение, сенсоневральная тугоухость, ушной шум, вестибулярные нарушения, эндолимфатический гидронт, Вертигохель.

Для цитирования: Зайцева Р.В. Болезнь Меньера: в помощь практическому врачу // ПМЖ. 2016. № 21. С. 1421–1425.

ABSTRACT

Meniere's disease: tools the help clinicians
Zaytseva R.V.

Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical Biological Agency, Moscow

The paper summarizes data on Meniere's disease, its clinical course, diagnostic algorithms, and treatment for acute vestibular vertigo and in remission between the attacks. The treatment of Meniere's disease is empirical as there is no common view on the etiology and pathogenesis of this disorder. Currently, antiemetic drugs and vestibular suppressants are prescribed for Meniere's disease attacks, however, they can be used for several days only since they inhibit compensatory mechanisms of acute peripheral vestibular disease. The major agents for acute vertigo are anticholinergic drugs, antihistamines, dopamine antagonists, and benzodiazepines. Randomized clinical trials, non-interventional studies (which reproduce daily management algorithms), and meta-analysis demonstrate the efficacy of Vertigoheel for vertigo. The efficacy of Vertigoheel is similar to that of dimenhydrinate. When conservative treatment (including medical labyrinthectomy) is obviously ineffective, surgical procedures might be an option.

Key words: Meniere's disease, systemic vertigo, sensorineural hearing loss, ringing in the ear, vestibular disorders, endolymphatic hydrops, Vertigoheel.

For citation: Zaytseva R.V. Meniere's disease: tools the help clinicians // PMJ. 2016. № 21. P. 1421–1425.

Болезнь Меньера (БМ) – негнойное заболевание внутреннего уха, характеризующееся увеличением объема эндолимфы (лабиринтной жидкости) и повышением внутрилабиринтного давления, в результате чего возникают рецидивирующие приступы прогрессирующей глухоты (чаще односторонней), шума в ушах, системного головокружения, нарушения равновесия и вегетативных расстройств.

Впервые симптомокомплекс, характеризующийся тугоухостью, шумом в ушах и периодически возникающим головокружением, был описан Проспером Меньером (Prosper Ménière) в 1861 г. в докладе «Об особом виде тяжелой глухоты, зависящей от поражения внутреннего уха» на заседании французской Академии медицинских наук. Впоследствии описанное состояние получило название «болезнь Меньера». На основании 14-летнего опыта обследования больных с подобным симптомокомплексом, результатов аутопсий и данных экспериментов по перерезке по-

лукружных каналов у голубей, опубликованных в 1824 г. физиологом Пьером Флурансом (Jean Pierre Marie Flourens), Р. Ménière высказал предположение, что это заболевание связано с внутренним ухом [1]. Позднее, в 1938 г., Hallpike et Cairns доказали, что в основе БМ лежит эндолимфатический гидронт [2].

БМ страдают преимущественно представители европеоидной расы независимо от пола. Средний возраст больных колеблется от 20 до 50 лет, но болезнь может встречаться и у детей. Несколько чаще заболевание встречается у лиц интеллектуального труда и у жителей крупных городов. Заболеваемость БМ оставляет в 34–190 человек на 100 тыс. населения [3].

Этиология БМ

Несмотря на неугасающий многие годы интерес ученых-медиков к данной проблеме, этиология заболевания до конца не выяснена. Существует несколько теорий раз-

вития БМ. Так, по анатомической теории, БМ может быть связана с патологией строения височной кости, в частности пониженной пневматизацией клеток сосцевидного отростка и гипоплазией вестибулярного канала, при этом малых размеров эндолимфатический мешок неправильно расположен позади лабиринта.

Генетическая теория появилась более полувека назад, причем последние исследования (M. Verstreken, Бельгия) свидетельствуют об аутосомно-доминантном типе наследования. Полагают, что особую роль играет участок DFNA9 гена SOX10. Иммунологическая теория подтверждается обнаружением иммунных комплексов в эндолимфатическом мешке у пациентов с БМ.

В пользу сосудистой теории свидетельствует частое сочетание БМ с мигренью, что было замечено еще самим P. Ménière.

Аллергическая теория. Частота аллергических реакций у больных БМ выше, чем среди населения в целом. Так, из 734 больных БМ, обследованных M.J. Derebery (США), 59% заявили, что они страдают установленной или предполагаемой аллергией на агенты, переносимые по воздуху, а 40% – установленной или предполагаемой аллергией к пищевым продуктам (тогда как частота аллергических реакций среди всего населения США составляет примерно 20%).

По метаболической теории, при БМ в эндолимфатическом пространстве происходит задержка калия. Это вызывает калиевую интоксикацию волосковых клеток и вестибулярного нейронителителя, в результате чего развиваются тугоухость и головокружение.

Многие авторы склоняются к полиэтиологичности данного заболевания и выделяют «факторы вызывающие» и «факторы предрасполагающие» [4].

Клиническая картина БМ

Клиническая картина БМ в 80–90% случаев характеризуется односторонним поражением с возможным «вовлечением в патологический процесс» и второго лабиринта, что говорит о двустороннем заболевании [5, 6].

Дебютировать БМ может как вестибулярными, так и слуховыми (снижение слуха, заложенность уха, ушной шум) симптомами.

В развитии БМ выделяют 3 стадии.

I стадия – начальная. Приступы системного головокружения возникают редко, 1–2 раза в год, а то и в 2–3 года. Эти приступы появляются в любое время суток, продолжаются в среднем от 1 до 3-х часов, сопровождаются тошнотой и рвотой. Шум в ухе, заложенность или ощущение распирания в ухе возникают до или во время приступа, но не являются постоянными симптомами. Одностороннее снижение слуха возникает или усиливается в момент приступа, т. е. для I стадии заболевания характерна флюктуация слуха – его периодическое ухудшение, как правило, перед началом приступа головокружения, и последующее улучшение. Некоторые больные сообщают о значительном улучшении слуха сразу же после приступа и последующем его снижении в течение ближайших суток до обычного уровня.

II стадия – разгар заболевания. Приступы приобретают типичный для БМ характер с интенсивным системным головокружением и выраженными вегетативными проявлениями, возникают несколько раз в неделю (ежедневно) или несколько раз в месяц. Шум в ушах беспокоит больного

постоянно, нередко усиливаясь в момент приступа. Характерно ежедневное ощущение заложенности и дискомфорта в пораженном ухе. Снижение слуха прогрессирует от приступа к приступу.

III стадия – затухающая. Происходит урежение или полное исчезновение типичных приступов системного головокружения, но больного постоянно беспокоит ощущение шаткости и неустойчивости. Отмечается выраженное снижение слуха на больное ухо, часто на этой стадии в процесс вовлекается второе ухо. Возможно возникновение отолитовых кризов Тумаркина – состояний, при которых происходит внезапное падение вследствие резкого механического смещения отолитовых рецепторов, приводящих к внезапной активизации вестибулярных рефлексов [7].

Различают 3 формы течения БМ:

- 1) классическая – с одновременными слуховыми и вестибулярными нарушениями;
- 2) кохлеарная – с манифестацией слуховых и последующим присоединением вестибулярных симптомов;
- 3) вестибулярная – с приступами вестибулярных головокружений, к которым присоединяются слуховые расстройства.

Трудности в постановке диагноза БМ могут быть связаны с тем, что многие пациенты не умеют четко описать свои жалобы, а также по причине большого числа заболеваний и состояний, сопровождающихся вестибулярными расстройствами [8].

На сегодняшний день коллегиальным решением ряда ассоциаций (the Japan Society for Equilibrium Research, the European Academy of Otolaryngology and Neurotology (EAONO), the Equilibrium Committee of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) and the Korean Balance Society) очевидную (достоверную) БМ определяют следующим образом:

- 2 или более приступа самопроизвольного вращательного головокружения продолжительностью от 20 мин до 12 ч;
- подтвержденная аудиологически тугоухость (сенсоневральная) на низких и средних частотах во время или после приступа головокружения;
- флюктуирующие слуховые симптомы: слух, субъективный шум, ощущение заполненности уха;
- отсутствие иных причин.

Вместе с тем вероятная БМ – понятие более широкое, включающее эпизоды вестибулярных нарушений (вращательное и/или невращательное головокружение), сопровождающиеся флюктуирующими слуховыми нарушениями и продолжающиеся от 20 мин до 24 ч [9].

Диагностика БМ

Обследование больных с БМ должно включать ряд обязательных тестов. К традиционным равновесным тестам, диагностически довольно надежным, относятся проба Ромберга, проба Унтербергерера, проба Бабинского – Вейля, указательная проба Барани. Перечисленные исследования в последние годы несколько утратили свое значение, т. к. в специализированных клиниках используют специальное оборудование для вестибулометрии и усложненные тесты. Кроме того, в «батарею тестов» входят: выявление спонтанной отоневрологической симптоматики, calorические тесты (тепловой и холодной), вращательный тест Барани, тест плавного

Вертигохель®



- Препарат Вертигохель показан для терапии головокружений различного генеза и является самым популярным препаратом в Германии при данном показании¹
- Оказывает психотонизирующее, сосудорасширяющее и олигодинамическое действие
- Компоненты препарата оказывают комплексное действие на вестибулярный аппарат, систему капиллярного кровотока и ЦНС
- По своему действию Вертигохель не уступает бетажистину, дименгидринату и экстракту гинкго билоба²
- Применяется в терапии вертебробазилярной недостаточности

1. Данные IMS, Германия, 2015

2. Schneider B, Klein P, Weiser M. Treatment of vertigo with a homeopathic complex remedy compared with usual treatments: a metaanalysis of clinical trials. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2005; 55 (1): 23-29



-Heel
www.heel.com

слежения, тест саккад, исследование оптокинетического нистагма.

Терапия БМ

Лечение БМ является эмпирическим, поскольку нет единого взгляда на этиопатогенез данного заболевания. Все существующие в настоящее время способы и методы лечения направлены на облегчение переносимости больными приступов головокружения, но не изменяют значительно течение процесса и не предотвращают развитие тугоухости [9]. Однако индивидуальная, подбираемая с учетом сопутствующих заболеваний терапия может замедлить развитие тугоухости, уменьшить выраженность ушного шума, частоту и выраженность головокружения [6].

Консервативные мероприятия

При лечении острого приступа БМ применяют в основном медикаментозную и, при наличии условий, карбогено- или оксигенотерапию. Используют седативные препараты и средства, улучшающие мозговое кровообращение (прохлорперазин, прометазин, циннаризин, диазепам) [8], дегидратационные средства. В остром периоде целесообразно вводить препараты парентерально или в свечах. Целесообразно проведение заужных новокаиновых блокад [5].

Одной из наиболее известных схем купирования острого приступа БМ является схема, разработанная И.Б. Солдатовым и Н.С. Храппо (1977): глюкоза 40%, 20,0 в/в, пипольфен 2,5%, 2,0 в/м (или аминазин 2,5%, 1,0 в/м), атропина сульфат 0,1%, 1,0 п/к (или платифиллина гидротартрат 0,2%, 2,0 п/к), кофеин-бензоат натрия 10%, 1,0 п/к; горчичники на шейно-затылочную область, грелка к ногам [11]. Иногда к обозначенной схеме добавляют ксантинола никотинат 15%, 2,0 в/м или циннаризин либо винпоцетин [5].

В настоящее время лечение острого вестибулярного синдрома, в т. ч. при БМ, предполагает применение антиэметиков и вестибулярных супрессантов. Действие последних направлено на уменьшение асимметрии вестибулярного тонуса и, таким образом, облегчение головокружения. Однако их использование ограничено несколькими днями, т. к. препараты замедляют формирование компенсаторных механизмов при остром периферическом повреждении вестибулярного аппарата. Основные группы препаратов, применяемые при остром головокружении: антихолинергические, антигистаминные, антидопаминергические и бензодиазепины.

Из группы антихолинергических применяются препараты центрального действия, воздействующие на мускариновые рецепторы, улучшающие переносимость движения. Наиболее эффективным является скополамин (M_3 и M_5 рецепторы), однако длительность его применения строго ограничена во избежание развития зависимости. Побочные эффекты: сухость во рту, мидриаз, парез accommodation, седация, снижение скорости реакции.

Антагонисты допамина используются для лечения тошноты и рвоты у пациентов с острым головокружением. Противорвотный эффект обусловлен блокированием допаминергических рецепторов рвотного центра ствола мозга. Некоторые антигистаминные препараты (H_1 -блокаторы), такие как прометазин, обладают дополнительно допаминергическим действием.

Действие бензодиазепинов опосредовано гамма-аминомасляной кислотой, которая является нейротрансмиттером, угнетающим вестибулярную функцию. Наиболее часто применяются диазепам, лоразепам, клоназепам и алпрозолам [12].

Уже более 50 лет в мировой медицинской практике для лечения головокружений врачами разных специальностей применяется комплексный антигомотоксический препарат Вертигохель (Vertigoheel) немецкой фармацевтической компании Heel [13].

Вертигохель – это многокомпонентный препарат, содержащий фармакологически активные ингредиенты *Anamirta cocculus* (анамирта коккулусовидная), *Conium maculatum* (болиголов пятнистый), *Ambra grisea* (амбра серая) и *Petroleum rectificatum* (нефть). Многочисленные исследования механизма действия препарата Вертигохель позволяют предположить многоцелевую активность в отношении вазодилатации капилляров и тем самым – микроциркуляции.

Многочисленные научные исследования, включая рандомизированные клинические исследования, неинтервенционные исследования (воспроизводящие схему повседневной работы с пациентами) и метаанализ, подтвердили эффективность клинического применения препарата Вертигохель.

Референтное контролируемое когортное исследование с участием 774 пациентов было посвящено эффективности и переносимости препарата Вертигохель в сравнении с дименгидрином при головокружениях различного генеза. 25 пациентам назначался препарат Вертигохель (2–3 таблетки 3 раза в сутки) или дименгидринат (50 мг 2–3 раза в сутки) курсом в течение не более 8 нед. У большинства пациентов наблюдалось невестибулярное головокружение (зрительные/соматосенсорные или психосоматические расстройства). Представленные симптомы также включали неуверенность походки и положения стоя, с тенденцией к падению. Вторая большая группа была представлена больными вестибулярным (системным) головокружением с проявлениями вращательного головокружения, БМ или нарушения равновесия.

Среднее число приступов, их интенсивность и продолжительность достоверно снизились в обеих группах. К концу курса лечения у пациентов также купировались и сопутствующие симптомы: тошнота, рвота, повышенное потоотделение. Общий результат терапии был оценен как «хороший» и «отличный» в 88% случаев в группе препарата Вертигохель и в 87% случаев в группе препарата дименгидринат. Переносимость была оценена как «хорошая» и «отличная» в 99% случаев в группе препарата Вертигохель и в 98% случаев в группе препарата дименгидринат [14].

Лечение в межприступном периоде (поддерживающая терапия) должно быть комплексным и довольно активным. Показаны средства, предотвращающие развитие или уменьшающие эндолимфатический гидропс: диуретики, вазодилаторы (аналог гистамина – бетагистина дигидрохлорид [15]), кортикостероиды.

Особняком стоит использование аминокликозидов, обладающих токсическим действием в отношении клеток нейрорепителителя внутреннего уха. Метод может использоваться на поздних стадиях БМ при двустороннем поражении и применяется у лиц, которым противопоказано хи-

рургическое лечение. Интратимпанальное введение аминогликозидов достаточно эффективно и возможно при одностороннем поражении [16].

Хирургическое лечение БМ

При явной неэффективности консервативного лечения целесообразны различные хирургические вмешательства, как щадящие (слухосохраняющие), так и деструктивные. Деструктивные методы показаны при тяжелых инвалидирующих формах БМ.

Выделяют 5 групп деструктивных хирургических вмешательств:

- 1 – вмешательства на автономной нервной системе (хорд- и хордплексусэктомия);
- 2 – перерезка сухожилий мышц барабанной полости;
- 3 – декомпрессивные операции на внутреннем ухе;
- 4 – деструктивные операции на лабиринте;
- 5 – деструктивные операции на преддверно-улитковом нерве [6].

К слухосохраняющим операциям относятся:

- шунтирование эндолимфатического мешка – наиболее распространенное хирургическое вмешательство при БМ;
- саккулотомия – декомпрессивная операция на сферическом мешочке;
- пересечение вестибулярного нерва с целью прекращения афферентной импульсации, что способствует исчезновению вестибулярных расстройств.

При безуспешности щадящих видов хирургических вмешательств проводят такие деструктивные, операции как:

- лабиринтэктомия;
- кохлеосаккулотомия;
- вестибулярная нейроэктомия.

Следует отметить, что операции на автономной нервной системе и перерезка сухожилий мышц барабанной полости малоэффективны, а декомпрессивные и деструктивные хирургические вмешательства, как правило, приводят к глухоте на оперированное ухо и возобновлению приступов головокружений в отдаленные сроки в связи с фиброзным зарастанием созданных соустьев; деструктивные операции на преддверно-улитковом нерве выполняются в отделениях нейрохирургии.

В настоящее время применяется такой метод хирургического лечения, как лазеродеструкция горизонтального полукружного канала, которая позволяет добиться избавления от приступов головокружения в ближайшие и отдаленные сроки, сохранить слух и задержать развитие гидропического процесса в другом ухе при одностороннем процессе.

Однако, несмотря на обилие научных работ, посвященных БМ, множество средств и способов ее лечения, проблема по-прежнему остается нерешенной: до настоящего времени не существует универсальной, признанной всеми ведущими специалистами лечебной тактики.

Литература

1. Ménière M.P. Pathologie auriculaire. Maladies de l'oreille interne offrant les symptômes de la congestion cérébrale apoplectiforme // Gaz. Med. de Paris. 1861. T. 16. P. 88–89.
2. Hallpike C.S., Cairns H. Observation on the pathology of Ménière's syndrome // J. Laryngol. Otol. 1938. Vol. 53. P. 625–655.
3. Tyrrell J.S., Whinney D.J.D., Ukoumunne O.C., Fleming L.E. and Osborne N.J. Prevalence, associated factors and comorbid conditions for Ménière's disease, Ear and Hearing 35. 2014. e162–e169.
4. Сагалович Б.М., Пальчун В.Т. Болезнь Меньера. М.: Мед. информ. агентство, 1999. 525 с. [Sagalovich B.M., Pal'chun V.T. Bolezn' Men'era. M.: Med. inform. agentsstvo, 1999. 525 s. (in Russian)].
5. Бабияк В.И., Ланцов А.А., Базаров В.Г. Клиническая вестибулология. СПб.: Гиппократ, 1996. 336 с. [Babijak V.I., Lancov A.A., Bazarov V.G. Klinicheskaja vestibulologija. SPb.: Gippokrat, 1996. 336 s. (in Russian)].
6. Патякина О.К. Лечебная тактика при вестибулогенном головокружении // Consilium medicum. Приложение. 2001. С. 9–12 [Patjakina O.K. Lechebnaja taktika pri vestibulogennom glavokruzhenii // Consilium medicum. Prilozhenie. 2001. S. 9–12 (in Russian)].
7. Бабайкова Е.В., Белякова Л.В., Гаров Е.В., Гусева А.Л., Загорская Е.Е., Зайцева О.В., Карнеева О.В., Крюков А.И., Кудеева Я.Ю., Кунельская Н.Л., Левина Ю.В., Чугунова М.А., Янюшкина Е.В., Мирзабекян Е.В. Клинические рекомендации «Болезнь Меньера». М. СПб. 2016. 20 с. [Babajkova E.V., Beljakova L.V., Garov E.V., Guseva A.L., Zagorskaja E.E., Zajceva O.V., Karneeva O. V., Krjukov A.I., Kudееva Ja.Ju., Kunel'skaja N.L., Levina Ju.V., Chugunova M.A., Janjushkina E.V., Mirzabekjan E.V. Klinicheskie rekomendacii «Bolezni' Men'era». M. SPb. 2016. 20 s. (in Russian)].
8. Нурмухаметова Е. Диагностика и лечение болезни Меньера // Русский медицинский журнал. 1998. № 20. С. 1346–1347 [Nurmuhametova E. Diagnostika i lechenie bolezni Men'era // Russkij medicinskij zhurnal. 1998. № 20. S. 1346–1347 (in Russian)].
9. Lopez-Escamez J.A., Carey J., Chung W-H., Goebel J.A., Magnusson M., Mandal M., Newman-Toker D.E., Strupp M., Suzuki M., Trabalzini F., Bisdorff A. Diagnostic criteria for Meniere's disease. Consensus document of the Bárány Society, the Japan Society for Equilibrium Research, the European Academy of Otolology and Neurotology (EAONO), the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) and the Korean Balance Society. Acta Otorrinolaringol Esp. 2016 Jan-Feb. Vol. 67(1). P. 1–7.
10. Bronsteind A. M., Lempert Th. Dizzines // Cambridge University Press. 2007. P. 215.
11. Солдатов И.Б., Храппо Н.С. Методы лечения болезни Меньера // Журн. ушн., нос. и горл. бол. 1977. № 6. С. 8–14 [Soldatov I.B., Hrappo N.S. Metody lechenija bolezni Men'era // Zhurn. ushn., nos. i gorl. bol. 1977. № 6. S. 8–14 (in Russian)].
12. Singh R.K., Singh M. Otorhinolaryngology Clibics: An International Journal. 2012. Vol. 4(2). P. 81–85.
13. Vertigoheel препарат первого выбора при головокружениях. Материалы компании Heel // Провизор. 2002. № 20.
14. Wolschner U., Strösser W., Weiser, M., Klein P. Treating vertigo-combination remedy therapeutically equivalent to dimenhydrinate: results of a reference-controlled cohort study. Biol Med. 2001. Vol. 30. P. 184–190.
15. Van Sonsbeek S., Pullens B., van Benthem P.P. Positive pressure therapy for Ménière's disease or syndrome. Cochrane Database Syst Rev. Mar 10; (3): CD008419.
16. Pfeleiderer A.G. The current role of local intratympanic Gentamicin therapy in the management of unilateral Meniere's disease // Clin Otolaryngol. 1998. Vol. 23 (1). P. 34–41.

Особенности клинического течения и этиотропной терапии наружного отита

Профессор А.В. Гуров, к.м.н. М.А. Юшкина

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Вопросы рациональной терапии воспалительных заболеваний наружного уха являются одной из актуальных проблем современной оториноларингологии. Ежегодный рост числа пациентов с различными формами наружного отита обусловлен особенностями анатомии и физиологии наружного уха и снижением специфической и неспецифической резистентности организма на фоне неблагоприятной экологической обстановки. Кроме того, важным аспектом в возникновении и рецидивировании воспаления в наружном ухе стало широкое и бесконтрольное применение антибактериальных препаратов и различных антисептических средств, что способствует формированию и культивированию устойчивых штаммов микроорганизмов, вызывающих прогрессирующее и хроническое течение наружного отита. Современные рекомендации по лечению острого и хронического наружного отита диктуют необходимость комплексной терапии, включающей непосредственное воздействие как на этиологический фактор, так и на звенья патогенеза воспаления. С этой целью успешно применяются комбинированные местные препараты. Один из таких препаратов – ушные капли Анауран (компания Zambon Italia S.r.l., Бреcco, Милан), представляющие собой комбинированное средство для местного применения. Комплексная терапия наружного бактериального отита, включающая препарат Анауран, является залогом быстрого и надежного клинического результата даже в случаях, обусловленных проблемными возбудителями, включая синегнойную палочку.

Ключевые слова: наружный отит, антибактериальная терапия, резистентность, синегнойная палочка, лечение наружного отита, Анауран.

Для цитирования: Гуров А.В., Юшкина М.А. Особенности клинического течения и этиотропной терапии наружного отита // РМЖ. 2016. № 21. С. 1426–1431.

ABSTRACT

Clinical course and etiological treatment for external otitis

Gurov A.V., Yushkina M.A.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Rational therapy for the inflammatory disorders of external ear is of great importance for modern otorhinolaryngology. Annual increase in external otitis is accounted for by the anatomy and physiology of external ear and reduced specific and non-specific resistance due to the adverse environmental changes. Wide and uncontrolled use of antibiotics and antiseptics which resulted in resistant microbial strains provoking progressive and chronic course of external otitis is another important factor of the development and recurrences of external ear inflammation. Modern recommendations for acute and chronic external otitis require complex treatment which provides direct effect both on the causative agent and disease pathogenesis. Topical combinations meet these requirements. Anauran (Zambon Italia S.r.l., Italy) is one of the topical combinations. Complex treatment of external otitis which includes Anauran provides quick and safe clinical outcomes even in difficult and problematic cases (*Pseudomonas aeruginosa*).

Key words: external otitis, antibacterial therapy, resistance, *Pseudomonas aeruginosa*, treatment for external otitis, Anauran.

For citation: Gurov A.V., Yushkina M.A. Clinical course and etiological treatment for external otitis // RМJ. 2016. № 21. P. 1426–1431.

Вопросы рациональной терапии воспалительных заболеваний наружного уха являются одной из актуальных проблем современной оториноларингологии. Ежегодный рост числа пациентов с различными формами наружного отита обусловлен особенностями анатомии и физиологии наружного уха и снижением специфической и неспецифической резистентности организма на фоне неблагоприятной экологической обстановки. Кроме того, важным аспектом в возникновении и рецидивировании воспаления в наружном ухе стало широкое и бесконтрольное применение антибактериальных препаратов и различных антисептических средств, что способствует формированию и культивированию устойчивых штаммов микроорганизмов, вызывающих прогрессирующее и хроническое течение наружного отита. При этом все чаще среди микроорганизмов – возбудителей данной патологии встречаются бактерии, которые еще недавно выделялись относительно редко и представляли опасность только для иммунокомпрометированных пациентов [1, 2].

Наружный отит – частое явление в повседневной практике оториноларинголога. Так, по данным разных исследователей, воспаление наружного уха составляет 17–23% в структуре общей патологии ЛОР-органов, а у 10% населения регистрируется хотя бы один эпизод острого наружного отита. При этом если учитывать коморбидность заболеваний наружного и среднего уха, то указанный процент значительно повышается [1, 3].

Термин «воспаление наружного уха» включает несколько нозологических форм, таких как экзема, рожистое воспаление и перихондрит ушной раковины, ограниченный и диффузный наружный отит, отомикоз, а также злокачественный наружный отит.

Этиология наружного отита

Возникновению и течению воспаления наружного уха способствуют анатомическая узость, извилистость наружного слухового прохода, относительно высокая температура и влажность, а также наличие волосных фолликулов, продукты

метаболизма которых представляют питательный субстрат для роста и развития многих условно-патогенных микроорганизмов [3]. Наиболее частой причиной, предрасполагающей к развитию наружного отита, по мнению большинства исследователей, является микротравма кожи наружного слухового прохода, возникающая под действием различных предметов, особенно гигиенических палочек для ушей [4–6]. Помимо этого нередко имеет место нарушение целостности эпидермиса наружного слухового прохода при экзематозных процессах и хроническом гнойном среднем отите.

Возникновение и рецидивирование наружного отита часто наблюдается у лиц, подолгу использующих внутриушные наушники для прослушивания музыки, а также вкладыши слуховых аппаратов, особенно без соблюдения правил гигиены. В настоящее время также участились случаи возникновения воспаления или даже травмы наружного слухового прохода и барабанной перепонки при использовании микронаушников, с помощью которых школьники и студенты пытаются успешно сдать экзамены.

Еще одним фактором, провоцирующим развитие воспалительных заболеваний наружного уха, служит купание в водоемах. Вода вымывает защитные компоненты эпидермиса слухового прохода, относящиеся к факторам естественной резистентности макроорганизма. Помимо этого, попадание в ухо воды, особенно соленой морской, приводит к мацерации эпителия наружного слухового прохода и адгезии патогенных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa*. Частое возникновение наружного отита в купальный сезон, а также при систематических занятиях плаванием в бассейнах послужило основанием для появления образного названия наружного отита – «ухо пловца» [1, 3, 7].

Сахарный диабет многократно повышает риск возникновения диффузного или ограниченного наружного отита, поскольку на фоне имеющихся метаболических и вторичных иммунных нарушений создаются благоприятные условия для развития условно-патогенной и грибковой микрофлоры [8].

Кроме того, у больных сахарным диабетом, особенно в условиях декомпенсации, возможно развитие более тяжелой формы, сопровождающейся некрозом стенок наружного слухового прохода, остеоитом височной кости и поражением лицевого нерва. Остеит височной и прилегающих к ней костей был впервые описан в 1959 г. [9]. Из-за высокой смертности, зарегистрированной в первых исследованиях, заболевание было названо «злокачественным или некротизирующим наружным отитом», что подчеркивало его деструктивный характер. Другое название – «остеит основания черепа» – указывает на характерную локализацию инфекции и вовлечение костных структур. Возникновение такого осложнения связывают с иммунными нарушениями [8–10].

При аллергических заболеваниях воспаление в наружном слуховом проходе может проявляться в виде контактного дерматита и экземы. В литературе описаны случаи развития воспаления в наружном слуховом проходе после иглорефлексотерапии, применяемой при лечении различных заболеваний, в т. ч. против никотиновой зависимости, ожирения и т. д. [3].

Другими предрасполагающими факторами для наружного отита являются работа в условиях высокой запыленности и воздействия различных химических веществ на производстве, что способствует развитию рецидивирующих и хронических форм воспаления наружного уха.

Наиболее частыми возбудителями наружного отита, по данным микробиологических исследований, в настоящее время являются синегнойная палочка (*Pseudomonas aerugi-*

nosa), высеваемая до 30% всех случаев, и *Staphylococcus aureus*, выделяемый примерно в 17% случаев. Несколько реже высевают представителей энтеробактерий – кишечную палочку, протей, энтеробактер и др.

Непосредственное сообщение наружного слухового прохода с окружающей средой облегчает присоединение вторичной бактериальной флоры с формированием стойких бактериальных ассоциаций, в составе которых достаточно часто встречаются представители грамотрицательных микроорганизмов. При этом микробный пейзаж, представленный стойкими ассоциациями микроорганизмов, включает разной степени патогенные бактерии, что несет риск осложнений. В ряде случаев наружный отит, вызванный синегнойной палочкой, может принять злокачественное течение и перейти в псевдомонадный остеомиелит височной кости. Вначале это вялотекущий процесс с довольно незначительными проявлениями (отделяемое из уха, воспаление кожи наружного слухового прохода). Но при отсутствии лечения инфекция прогрессирует, распространяясь на ушную раковину, кожу головы и околоушную слюнную железу. В дальнейшем поражение захватывает среднее и внутреннее ухо, что может привести к развитию менингита и отогенным абсцессам головного мозга.

Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) является проблемным возбудителем ввиду особых биологических свойств и сложностей, возникающих при подборе антибактериальной терапии. В род *Pseudomonas* входит около 200 видов, являющихся в основном свободно живущими сапрофитами. Они обитают в почве, воде, на растениях. *Pseudomonas aeruginosa* и некоторые условно-патогенные виды рода *Pseudomonas* могут вести сапрофитический образ жизни во внешней среде, входя в состав микрофлоры организма животных и человека (транзитная микрофлора слухового прохода). Попадая в ослабленный макроорганизм, они способны вызвать разлитую гнойно-воспалительную инфекцию. Синегнойная палочка широко представлена во внешней среде вследствие облигатно-аэробного типа метаболизма и отсутствия необходимости, как у неферментирующей бактерии, в каких-либо специальных питательных веществах. Во внешней среде данный микроорганизм успешно размножается в воде, например на кафельной поверхности бассейнов, в физиологическом растворе, многих лекарственных препаратах и др.

P. aeruginosa обладает разнообразными факторами патогенности, которые вовлечены в развитие клинической картины синегнойной инфекции. Среди наиболее важных поверхностных структур выделяются пили IV типа (фимбрии) и внеклеточная (экстрацеллюлярная слизь) *P. aeruginosa*. Помимо этого, липополисахариды наружной мембраны клеточной стенки *P. aeruginosa* обладают свойствами эндотоксина и участвуют в развитии лихорадки, олигурии, лейкопении у больных. Экзотоксин А синегнойной палочки является цитотоксином, который вызывает глубокие нарушения клеточного метаболизма в результате подавления синтеза белка в клетках и тканях. Подобно дифтерийному токсину, он является АДФ-рибозилтрансферазой, которая ингибирует фактор элонгации EF-2 и поэтому вызывает нарушение синтеза белка. Также доказано, что экзотоксин А наряду с протеазой подавляет синтез иммуноглобулинов и вызывает нейтропению. Экзотоксин S (экзоэнзим S) обнаруживается только у высокоvirulentных штаммов синегнойной палочки. Механизм его повреждающего действия на клетки пока неясен, однако известно, что инфекции, обусловленные экзоэнзим-S-продуцирующими штаммами синегнойной палочки, нередко заканчиваются ле-

тально. Экзотоксины А и S нарушают активность фагоцитов. Лейкоцидин также является цитотоксином с выраженным токсическим воздействием на гранулоциты крови человека. Энтеротоксин и факторы проницаемости играют определенную роль в развитии местных тканевых поражений при кишечных формах синегнойной инфекции. *P. aeruginosa* продуцирует гемолизины двух типов: термолabileную фосфолипазу С и термостабильный гликолипид. Нейраминидаза также играет важную роль в патогенезе гнойно-воспалительных поражений, в т. ч. деструкции эпидермиса. Эластазы и другие протеолитические ферменты синегнойной палочки и экзотоксин А вызывают кровоизлияния (геморрагии), деструкцию тканей и некроз в очагах поражения, способствуют развитию септицемии синегнойной этиологии.

В отличие от синегнойной палочки, стафилококки являются сахаролитическими бактериями, разлагают ряд углеводов, включая глюкозу, с образованием кислоты. Именно поэтому их количество и активность всегда увеличиваются у пациентов с диабетической патологией. Стафилококки – факультативные анаэробы, но лучше развиваются в аэробных условиях. Среди различных видов стафилококков основную роль в развитии гнойно-воспалительных заболеваний играет золотистый стафилококк (*Staph. aureus*). Патогенные свойства стафилококков обусловлены способностью вырабатывать экзотоксины и инвазивные ферменты. Стафилококки секретируют целый ряд токсинов, отличающихся друг от друга по механизму действия. В настоящее время выделяют 4 типа стафилококковых токсинов: альфа, бета, дельта, гамма. Это самостоятельные субстанции, которые вызывают лизис эритроцитов, оказывая некротическое действие в очаге поражения, по механизму действия относятся к мембраноповреждающим токсинам (мембранотоксинам). Они образуют каналы в цитоплазматической мембране эритроцитов, лейкоцитов и других клеток, что приводит к нарушению осмотического давления и лизису соответствующих клеток. Ранее их называли гемолизинами, полагая, что они лизируют только эритроциты. В настоящее время известно, что данные токсины наряду с мембраноповреждающим действием на эритроциты и соединительнотканые клетки, угнетают хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, разрушают лейкоциты и клетки соединительной ткани.

Мембранотоксины отличаются друг от друга по антигенным свойствам, мишеням и другим признакам, обладают дермонекротическим и кардиотоксическим действием. Они представляют собой белок с выраженными иммуногенными свойствами. Установлено, что патогенные стафилококки выделяют вещества, губительно действующие на лейкоциты человека и различных видов животных. Эти вещества получили название лейкоцидинов. У стафилококков описано 4 типа лейкоцидинов. Они обладают антигенными свойствами. Из ферментов, участвующих в патогенезе стафилококковых инфекций, только коагулаза и частично ДНК-аза характерны для *Staph. aureus*. Другие ферменты непостоянны.

Семейство *Enterobacteriaceae* – самое многочисленное, объединяет более 40 родов и, как следствие, имеет большую степень гетерогенности. Данные бактерии распространены повсеместно: в почве, воде, входят в состав микрофлоры различных животных и человека. Эти факультативные анаэробы обладают оксидативным и бройдильным метаболизмом.

Среди большого разнообразия патогенных факторов можно выделить основные, которые в тех или иных комбинациях присутствуют у патогенных энтеробактерий, обеспечивая развитие патогенеза вызываемого ими заболева-

ния. К ним относятся: эндотоксин, пили IV типа, белки ТТСС (секреторная система 3-го типа), белковые токсины специфического действия (цито- и энтеротоксины). Эндотоксин играет важную роль в развитии лихорадки, эндотоксического шока, сопровождающегося лихорадкой, ознобом, гипотензией и тахикардией, принимает участие в развитии диареи через процесс активации каскада арахидоновой кислоты и последующего синтеза простагландинов.

Характерной особенностью подавляющего числа бактериальных возбудителей наружного отита является их способность к формированию стойких биопленок в очаге поражения. При этом инфекции, протекающие с образованием микробных биопленок, отличаются длительностью течения и сложностями в подборе эффективных средств antimicrobial терапии. Образование биопленок служит универсальным защитным механизмом для бактерий, уклоняющихся от факторов гуморального и клеточного иммунитета, воздействия антибактериальных препаратов и дезинфектантов. В настоящее время исследуются как морфологические характеристики самих биопленок, так и эффективные методы диагностики и лечения состояний, вызываемых ими. Учитывая способность микроорганизмов, инициирующих патологический процесс при наружном отите к биопленкообразованию, всегда следует проводить тщательную механическую очистку слухового прохода от патологического субстрата.

Помимо этого причиной воспаления стенок слухового прохода являются также дрожжевые и мицелиарные грибы (25% наблюдений). В 20,5% от общего числа обследуемых больных, в основном у пациентов с наружным диффузным отитом, высевают бактериальные и бактериально-грибковые ассоциации микроорганизмов [7, 11].

Отмикозы составляют особую группу заболеваний наружного уха. Согласно эпидемиологическим исследованиям, доля грибкового поражения составляет 20% от всей воспалительной патологии наружного уха. Типичными возбудителями являются плесневые грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*, *Rhizomucor* (у 60,5% обследованных) и дрожжеподобные грибы рода *Candida* (у 39,5% обследованных). Среди грибов рода *Aspergillus* доминирует *Aspergillus niger* (43,5%) [12, 13]. Важным отличительным клиническим признаком грибкового поражения служит характерный зуд, связанный с укоренением мицелия филаментозных или псевдомицелия дрожжеподобных грибов. Иногда зуд в наружном слуховом проходе бывает единственной причиной обращения к врачу.

Клиническая картина наружного отита

Клиническая картина бактериального наружного отита манифестирует болевым синдромом, в ряде случаев весьма выраженным, который усиливается при надавливании на козелок, потягивании за ушную раковину, при жевании и разговоре, часто иррадируя в височную и скуловую области. Болевой синдром обусловлен особенностью иннервации наружного слухового прохода ветвью III пары тройничного нерва – *n. auriculo-temporalis*, а также веткой блуждающего нерва – *ramus auricularis n. vagi*, которая иннервирует костную часть задней стенки наружного слухового прохода.

Характерной жалобой при наружном отите также является выделения из уха. Отделяемое может быть различного характера (серозным, слизистым, гнойным, казеозным), нередко имеет вид пленок, корок, казеозных масс, что зависит от вида возбудителя и типа воспаления. Так, при патологии, вызванной синегнойной палочкой или энтеробактериями, отделяемое ча-

сто имеет характер вязкого, тягучего экссудата, что обусловлено наличием у данных микроорганизмов слизистого экзополисахарида или капсульного вещества. Данные структуры при контакте с водой формируют плотную вязкую биопленку на поверхности эпидермиса. В случае отита, вызванного стафилококковой инфекцией, помимо патологического отделяемого, часто наблюдается реактивное воспаление стенок слухового прохода под действием экзотоксических субстанций, которые вырабатываются данным возбудителем.

Кроме того, больные часто отмечают небольшое снижение слуха, ощущение заложенности уха, что обусловлено нарушением звукопроводения в результате инфильтрации стенок наружного слухового прохода и сужением его просвета. Общее состояние, как правило, не страдает, лишь небольшой процент пациентов отмечает плохое самочувствие на фоне субфебрильной температуры и явлений интоксикации.

При проведении отоскопии определяется гиперемия, инфильтрация стенок слухового прохода, более выраженные в его перепончато-хрящевой части, а также наличие в просвете слухового прохода отделяемого различного характера.

Терапия наружного отита

Лечение наружного отита начинают с тщательного туалета наружного слухового прохода, удаления слущенного эпидермиса, гнойного отделяемого, серных и микотических масс. Мазок для микробиологического исследования берут перед началом лечения для определения вида возбудителя и чувствительности выделенной микрофлоры к антимикробным препаратам. При подозрении на грибковую природу наружного отита перед началом лечения берут материал для микологического исследования, лечение проводят с учетом вида выделенного гриба согласно современным рекомендациям по терапии микозов.

Туалет заключается в аккуратном удалении масс аттиковым зондом или ватным тампоном, а также промывании наружного слухового прохода струей теплой воды или растворами антисептиков с последующим тщательным просушиванием кожи наружного слухового прохода [3].

В качестве местной терапии используют ушные капли, мази, смеси лекарственных препаратов, содержащих антибиотики, антисептики, противогрибковые компоненты и гормональ-

ные средства. Наличие перфорации барабанной перепонки создает ряд ограничений для применения капель с ототоксическими антибиотиками и спиртосодержащих капель. Кроме того, стоит учитывать и температуру вводимых в ухо лекарственных средств – вливание в ухо холодных или слишком теплых капель может вызвать calorическую вестибулярную реакцию, следует использовать капли, подогретые до температуры тела. Длительное местное или системное применение антибиотиков или кортикостероидов может привести к развитию грибковой флоры на коже наружного слухового прохода. Для проникновения лекарственного препарата в глубокие отделы наружного слухового прохода надавливают на козелок (пациент при этом наклоняет голову в сторону, противоположную больному уху, либо капли вводят в положении лежа на боку), допустимо смазывание кожи мазями с помощью

АНАУРАН®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ

с антибактериальным

противовоспалительным

обезболивающим действием

Полимиксин В, Неомицин, Лидокаин, Глицерин



Анауран: быстрое снятие боли и местная терапия инфекционных отитов

РУ ПН№012942/01

РЕКЛАМА. Информация для специалистов здравоохранения
ООО «Замбон Фарма»
Россия, 121002 Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17.
Тел: (495) 933-38-30/32 | Факс: (495) 933-38-31

зонда и ваты. Продолжительного действия капель можно достичь за счет введения в наружный слуховой проход турунд, смоченных лекарственным препаратом.

Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания – при повышении температуры тела, распространении воспалительного процесса за пределы слухового прохода, при регионарной лимфаденопатии, подозрении на распространение инфекции на среднее ухо или признаках некротизации процесса, а также в случае затяжного течения рекомендуется, параллельно с топическими препаратами, применение системной антибиотикотерапии.

В комплексном лечении наружных отитов эффективно применяют физиотерапевтические методы: лазерное и ультрафиолетовое излучение, низкочастотное магнитное поле, газообразный озон, гипербарическую оксигенацию, а также эндауральный фоноэлектрофорез, при котором ультразвук сочетается с гальваническим током, что усиливает местное действие препаратов [1, 3, 4].

Длительное время для лечения наружных отитов применялись антисептические препараты, такие как растворы анилиновых красителей, хинозол, жидкость Кастеллани, разведенная жидкость Бурова, 2–3% борная кислота, 1–3% салициловый спирт, однако данная терапия не отличается высокой эффективностью.

Современные рекомендации по лечению острого и хронического наружного отита диктуют необходимость комплексной терапии, включающей непосредственное воздействие как на этиологический фактор, так и на звенья патогенеза воспаления. С этой целью успешно применяются комбинированные местные препараты. В их состав могут быть включены различные антибактериальные препараты, болеутоляющее средство, спиртовой раствор и др.

Существенным моментом в лечении больных с воспалительными заболеваниями наружного и среднего уха является местное антибактериальное лечение в сочетании с анальгезирующим воздействием в очаге поражения, что помогает избежать системного метаболизма лекарственного средства за счет низкой абсорбции препарата. Кроме того, преимуществами местного лечения являются непосредственное воздействие антибиотика на очаг, создание оптимальной концентрации препарата в очаге, меньший риск селекции резистентных штаммов.

Естественно, что предпочтение в выборе конкретного антибиотика для местного применения должно быть отдано препарату с широким спектром действия и эффективным в отношении наиболее часто определяемых возбудителей. Это тем более важно, что в обычной жизни результаты микробиологического исследования, по которым можно было бы оценить правильность назначения конкретного препарата, порой оказываются запоздалыми и неактуальными.

Арсенал антибиотиков для местного применения у больных с воспалительными заболеваниями наружного и среднего уха велик. Целый ряд из них имеют широкий спектр антибактериальной активности и до сих пор не утратили своей эффективности. Однако применение их при бактериальном отите ограничено, как правило, недостаточной активностью в отношении синегнойной палочки. В связи с этим по-прежнему актуальным является поиск лекарственных средств для местного воздействия на патологический очаг, которые, обладая широким спектром антибактериальной активности по отношению к ключевым патогенам, отличались бы высокой терапевтической эффективностью, хорошей переносимостью и отсутствием токсического и раздражающего действия.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено множество подобных форм лекарственных средств, в связи с чем перед лечащим врачом стоит задача выбора оптимального препарата, обладающего максимальной эффективностью и безопасностью.

Одним из таких препаратов, применяемых для лечения острого и хронического наружного отита, являются ушные капли **Анауран**, компании **Zambon Italia S.r.l. (Бреcco, Милан)**. Ушные капли Анауран представляют собой комбинированное средство для местного применения, оказывают антибактериальное и местноанестезирующее действие. 1 мл капель препарата содержит полимиксина В сульфат 10 000 МЕ, неомицина сульфат 3750 МЕ и лидокаина гидрохлорид 40 мг; выпускаются во флаконах по 25 мл.

Неомицина сульфат – аминогликозидный антибиотик широкого спектра действия, действует бактерицидно в отношении грамположительных (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*) и грамотрицательных микроорганизмов – представителей семейства энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae spp.*, *Shigella flexneri spp.*, *Shigella boydii spp.*, *Shigella sonnei spp.*, *Proteus spp.*). Полимиксин В – полипептидный антибиотик. Активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae spp.*, *Shigella flexneri spp.*, *Shigella boydii spp.*, *Shigella sonnei spp.*, *Salmonella typhi* и *Salmonella paratyphi*, высокоактивен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Необходимо отметить, что препарат не обладает местнораздражающим действием, что особенно важно при реактивных изменениях в эпидермисе слухового прохода. **Лидокаин, входящий в состав препарата, оказывает быстрое местное болеутоляющее действие, необходимое при выраженном болевом синдроме, который часто сопутствует наружному отиту.**

Крайне важно, что **комбинированное использование неомицина и полимиксина потенцирует эффекты данных веществ и обуславливает максимальную активность в отношении причинных микроорганизмов**, включая синегнойную палочку. Так, исследование, проведенное *in vitro* G. Tempera et al., показало, что при комбинации данных препаратов в 3–4 раза уменьшается МПК (минимальная подавляющая концентрация) и МБК (минимальная бактерицидная концентрация) в отношении стандартных возбудителей наружного отита по сравнению с монотерапией. Относительно *P. aeruginosa* применение комбинации неомицина с полимиксином В в 5–6 раз эффективнее монотерапии полимиксином [14].

Наши клинические наблюдения показали высокую эффективность ушных капель Анауран в терапии как острых, так и хронических форм наружного отита, что выражалось в быстром купировании болевого синдрома, зуда в ухе, а также в уменьшении, а затем и полном прекращении выделений из уха. Все пациенты, которым проводилась терапия Анаураном, отметили его хорошую переносимость, отсутствие побочных эффектов в виде аллергических реакций. При этом у пациентов с наружным отитом, обусловленным подтвержденным микробиологическими методами *P. aeruginosa*, мы также наблюдали выраженный положительный эффект терапии препаратом Анауран.

На основании вышеизложенного можно рекомендовать комплексную терапию наружного бактериального отита, включающую препарат Анауран, как залог быстрого и надежного клинического результата даже в случаях, обусловленных проблемными возбудителями, в т. ч. синегнойной палочкой.

Литература

1. Поливода А.М. Воспалительные заболевания наружного уха // Вестник оториноларингологии. 2006. № 3. С. 63–66 [Polivoda A.M. Vospalitel'nyye zabolevaniya naruzhnogo ukha // Vestnik otorinolaringologii. 2006. № 3. S. 63–66 (in Russian)].
2. Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Кудрявцева Ю.С., Кафарская Л.И., Изотова Г.Н. Эффективность цефиксима (супракса) у больных острым гнойным синуситом и обострением хронического гнойного синусита // Вестник оториноларингологии. 2008. № 6. С. 55–58 [Kunel'skaya N.L., Gurov A.V., Kudryavtseva Yu.S., Kafarskaya L.I., Izotova G.N. Effektivnost' tsefiksim (supraksa) u bol'nykh ostrym gnoynym sinusitom i obostreniyem khronicheskoyu gnoynogo sinusita // Vestnik otorinolaringologii. 2008. № 6. S. 55–58 (in Russian)].
3. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Дискаленко В.В. Заболевания наружного уха. СПб.: Мед. изд., 2000. 88 с. [Pluzhnikov M.S., Lavrenova G.V., Diskalenko V.V. Zabolevaniya naruzhnogo ukha. SPb.: Med. izd., 2000. 88 s. (in Russian)].
4. Косяков С.Я., Курлова А.В. Воспалительные заболевания наружного слухового прохода и методы их лечения // Вестник оториноларингологии. 2011. № 1. С. 81–84 [Kosyakov S.YA., Kurlova A.V. Vospalitel'nyye zabolevaniya naruzhnogo slukhovogo prokhoda i metody ikh lecheniya // Vestnik otorinolaringologii. 2011. № 1. S. 81–84 (in Russian)].
5. Martin T.J., Kerschner J.E., Flanary V.A. Fungal causes of otitis externa and tympanostomy tube otorrhea // Int J Pediat Otorhinolaryngol. 2005. Vol. 28. P. 33.
6. Sood S., Strachan D.R., Tsikoudas A., Stables G.I. Allergic otitis externa // Clin Otolaryngol Allied Sci 2002. Vol. 27(4). P. 233–236.
7. Кустов М.О. Микрофлора наружного слухового прохода у больных бактериальным наружным диффузным отитом // Российская оториноларингология. 2012. № 3. С. 66–70 [Kustov M.O. Mikroflora naruzhnogo slukhovogo prokhoda u bol'nykh bakterial'nym naruzhnym diffuznym otitom // Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2012. № 3. S. 66–70 (in Russian)].
8. Бирюкова Е.В., Гуров А.В., Юшкина М.А. Сахарный диабет и гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов // Сахарный диабет. 2012. № 2. С. 54–59 [Biryukova Ye.V., Gurov A.V., Yushkina M.A. Sakharnyy diabet i gnoyno-vospalitel'nyye zabolevaniya LOR-organov // Sakharnyy diabet. 2012. № 2. S. 54–59 (in Russian)].
9. Meltzer P.E., Kelemen G. Pyocyanous osteomyelitis of the temporal bone, mandible and zygoma // Laryngoscope. 1959. Vol. 169. P. 1300–1316.
10. Sad J., Lang R., Goshen S., Kitzes-Cohen R. Ciprofloxacin treatment of malignant external otitis // Am. J. Med. 1989. Vol. 87. N5A. P. 138S–141S.
11. Stroman D.W., Roland P.S., Dohar J., Burt W. Microbiology of normal external auditory canal // Laryngoscope. 2001 Nov. Vol. 111 (11 Pt1). P. 2054–2059.
12. Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Современный подход к диагностике и лечению микотических поражений ЛОР-органов // Вестник оториноларингологии. 2012. № 6. С. 76–81 [Kunel'skaya V.YA., Shadrin G.B. Sovremennyy podkhod k diagnostike i lecheniyu mikoticheskikh porazheniy LOR-organov // Vestnik otorinolaringologii. 2012. № 6. S. 76–81 (in Russian)].
13. Федорова О.В., Шадрин Г.Б. Современный взгляд на лечение диффузного наружного отита // Вестник оториноларингологии. 2016. Т. 81. № 3. С. 51–53 [Fedorova O.V., Shadrin G.B. Sovremennyy vzglyad na lecheniye diffuznogo naruzhnogo otita // Vestnik otorinolaringologii. 2016. T. 81. № 3. S. 51–53 (in Russian)].
14. Tempera G., Mangiafi co A. et al. In vitro evaluation of the synergistic activity of neomycin-polymyxin B association against pathogens responsible for otitis externa // Int J Immunopathol Pharmacol. 2009. Vol. 22(2). P. 299–302.

Оценка эффективности своевременного применения противовирусных средств в терапии гриппа

Д.м.н. Е.П. Селькова, к.м.н. Т.А. Гренкова, к.м.н. А.С. Лапицкая, Н.В. Гудова, А.С. Оганесян

ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты ретроспективного анализа методом «случай – контроль» своевременности назначения этиотропной противовирусной терапии (ПВТ) гриппа и оценка ее эффективности у пациентов, госпитализированных с гриппом и другими ОРВИ в эпидсезоны 2009–2010, 2010–2011, 2014–2015 гг.

Проанализированы истории болезни 5546 пациентов. Получена объективная информация об отечественной клинической практике лечения гриппа. Установлено, что только 1/5 часть заболевших получала ПВТ на догоспитальном этапе, большая часть пациентов была госпитализирована только на 3-и сут и позже. Несвоевременная госпитализация удлиняла период пребывания в стационаре в среднем на 1 сут. ПВТ в стационаре своевременно назначена менее чем в половине случаев. Раннее начало этиотропной терапии (умифеновир, осельтамивир) уменьшало общую продолжительность заболевания на 2–3 сут и позволяло свести к минимуму риск развития осложнений.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, грипп, факторы риска, этиотропная терапия, эффективность, ВОЗ, чувствительность, инфекции, эпидемический подъем, заболеваемость, противовирусные препараты, циркуляция разных серотипов, вирусы гриппа А(Н3N2) и А(Н1N1), группы риска инфицирования и заболеваемости.

Для цитирования: Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Лапицкая А.С. и др. Оценка эффективности своевременного применения противовирусных средств в терапии гриппа // РМЖ. 2016. № 21. С. 1431–1434.

ABSTRACT

The analysis of efficacy of early antiviral drug use in flu

Sel'kova E.P., Grenkova T.A., Lapitskaya A.S., Gudova N.V., Oganesyanyan A.S.

The G.N. Gabrichevskiy Moscow Scientific Institute of Epidemiology and Microbiology

Pharmacoepidemiology studies efficacy, safety, and use of drugs at the population level. The paper discusses the results of retrospective analysis of pharmacoepidemiological case-control studies in Russian Federation. The relevance of prescription of etiotropic antiviral therapy against influenza virus and its efficacy in patients with flu who were admitted to hospital in 2009–2010, 2010–2011, and 2014–2015 epidemic seasons were assessed. Case reports of 5,546 patients were analyzed. Objective data on domestic clinical practice of flu treatment were obtained. Only a fifth of patients received pre-admission an-

tiviral therapy. Most patients were admitted to hospital just on the third day of the disease. Late admission to the hospital prolonged hospital stay by on average 1 day. Early antiviral therapy in the hospital was prescribed in less than a half of patients. Correlation between flu clinical manifestations and viral load requires early use of specific antiviral drugs which inhibit viral replication. Early etiotropic therapy (umifenovir, oseltamivir) reduces overall duration of the disease by 2 or 3 days and minimizes complication risk.

Key words: pharmacoepidemiology, flu, risk factors, etiotropic therapy, efficacy, WHO, sensitivity, infectious diseases, epidemic upsurge, incidence, antiviral drugs, circulation of various serotypes, influenza virus A subtypes H3N2 and H1N1, risk groups of infection.

For citation: Selkova E.P., Grenkova T.A., Lapitskaya A.S. et al. The analysis of efficacy of early antiviral drug use in flu // RMJ. 2016. № 21. P. 1431–1434.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) множественной и неуточненной этиологии ежегодно составляют около 90% всей инфекционной патологии, являясь лидерами по наносимому ими экономическому ущербу. В 2014 г. инфекциями данной группы переболело 20% населения Российской Федерации. Показатель заболеваемости в целом по стране составил 19 505,99 на 100 тыс. населения, а экономический ущерб оценен примерно в 377 млрд руб., или 80,4% потерь, связанных со всеми инфекционными болезнями [1].

На 1-ю декаду марта 2016 г. зарегистрировано 8 712 810 человек (5955,0 на 100 тыс. населения) заболевших ОРВИ и 2 177 172 человека (1488,0 на 100 тыс. населения) заболевших гриппом [2]. По результатам мониторинга эпидемический подъем заболеваемости ОРВИ и гриппом начался на 2-й нед. 2016 г., когда превышение порогов по совокупному населению отмечалось в 13 субъектах РФ. В начале декабря 2015 г. на вирус гриппа А(H1N1)/2009 приходилось 4% всех вирусных находок, выделенных из клинического материала от больных с гриппоподобными симптомами, после 4 января 2016 г. – до 24%, на 2-й нед. января – 35%, а в начале февраля – уже 42%. Эти данные подтверждают тот факт, что именно вирус А(H1N1)/2009 является ведущим этиологическим агентом гриппа и определяет основную массу случаев заболевания в эпидемический сезон 2015–2016 гг. в РФ [2]. Результаты исследований полногеномного секвенирования, полученные российскими центрами слежения за вирусами гриппа в сезон 2015–2016 гг., свидетельствуют о том, что циркулирующий штамм вируса гриппа А(H1N1)/2009 не отличается от вакцинного, что, несомненно, способствовало сдерживанию заболеваемости населения [2].

На 01.03.2016 г. превышение недельных эпидемических порогов по совокупному населению отмечалось только в 3-х субъектах РФ (Новосибирская и Сахалинская области, Республика Саха (Якутия) и 4-х крупных городах (Чебоксары, Ульяновск, Салехард, Красноярск).

Среди детей в возрасте 0–2 года превышение недельных порогов заболеваемости отмечено в 3-х субъектах РФ, 3–6 лет – в 4-х субъектах, 7–14 лет – в Сахалинской области и Республике Саха (Якутия), старше 15 лет – в Новосибирской и Сахалинской областях. По результатам вирусологического мониторинга в структуре циркулирующих респираторных вирусов также преобладали вирусы гриппа (до 73,7%) с доминированием вируса гриппа А(H1N1)/2009. Вместе с тем отмечена тенденция к увеличению числа заболевших гриппом типа В [2].

Возникновению последней пандемии гриппа 2009 г. предшествовали достаточно длительный период одноментной циркуляции разных серотипов и подтипов серотипа вируса гриппа А, а также высокая активность других респираторных вирусов, микоплазм, хламидий и бактерий [3]. На этом фоне появление штамма вируса гриппа

А(H1N1)/2009 с высокой восприимчивостью к нему населения привело к быстрому распространению заболеваемости гриппом на территории большинства стран мира. По данным ВОЗ, в ноябре 2009 г. 99% типированных вирусов гриппа относились к пандемическому штамму вируса А(H1N1). Подавляющее большинство выделенных из клинического материала вирусов проявляли чувствительность к препаратам, рекомендованным ВОЗ для лечения гриппа (осельтамивир и занамивир), и устойчивость к адамантанам (амантадин, римантадин) [9].

В соответствии с методическими рекомендациями ВОЗ по лечению и профилактике гриппа [5] и аналогичными российскими документами [4, 6, 7], врач должен назначить прием противовирусных препаратов (ПВП) сразу после появления первых типичных гриппоподобных симптомов, не дожидаясь результатов лабораторного подтверждения этиологии заболевания [5, 7]. Заболевание гриппом может проявляться в виде ряда симптомов – от легкой инфекции верхних дыхательных путей до острого, угрожающего жизни состояния.

Легкое или неосложненное течение гриппа характеризуется такими типичными симптомами, как лихорадка (возникает не у всех больных гриппом), кашель, боль в горле, ринорея, мышечная боль, головная боль, озноб, недомогание, иногда диарея и рвота. Для легкой степени течения гриппа не характерны выраженные обострения хронических состояний [8].

Прогрессирующее заболевание характеризуется типичными симптомами, а также признаками, предполагающими более тяжелое заболевание: болью в груди, плохой оксигенацией (например, одышка, гипоксия, затрудненное дыхание у детей), сердечно-легочной недостаточностью (например, низкое АД), нарушениями со стороны ЦНС (например, спутанность сознания, изменение психического состояния), сильным обезвоживанием, обострением хронических заболеваний: астмы, хронической обструктивной болезни легких, хронической почечной недостаточности, диабета или сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8].

Тяжелое или осложненное заболевание характеризуется признаками заболевания нижних отделов дыхательных путей с рентгенологическим подтверждением (например, гипоксия, требующая оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких), нарушений со стороны ЦНС (энцефалит, энцефалопатия), изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (миокардит, резкое снижение АД), инфекционно-токсическим шоком, органной недостаточностью, развитием вторичной бактериальной инфекции [8]. Такие состояния требуют незамедлительной госпитализации и оказания высококвалифицированной медицинской помощи.

В группу риска по осложненному течению гриппа входят широкий круг пациентов (дети в возрасте <5 лет, пожилые люди >65 лет, беременные женщины или женщины в первые 2 нед. после родов, пациенты с ожирением при индексе массы тела (ИМТ) ≥40, постояльцы домов престарелых и других учреждений длительного ухода), лица с хронич-

ческим течением бронхолегочных заболеваний, ССЗ (за исключением изолированной артериальной гипертонии), хроническими заболеваниями почек и печени, неврологическими, гематологическими заболеваниями, заболеваниями эндокринной системы [14].

Вирусы гриппа относятся к группе высококонтагиозных возбудителей и передаются от человека человеку преимущественно воздушно-капельным путем при кашле, чихании, разговоре. Среди детей вирусы гриппа активно передаются также контактным путем. Инкубационный период длится от 1 до 4 дней (в среднем 2 дня). Выделение вирусов гриппа начинается за 1 день до начала проявления клинических симптомов и продолжается 5–7 дней. Наибольшее количество вирусов выделяется на фоне лихорадки в первые 2–3 дня заболевания, поэтому в рекомендациях ВОЗ инфекционный период при гриппе ограничивается периодом, который начинается за 1 день до начала лихорадки и заканчивается через 24 ч после ее прекращения.

В исследованиях Carrat F., Vergu E. et al. и Sophia N. et al. установлено, что тяжесть клинических проявлений гриппа коррелирует с количеством вирусов, циркулирующих в организме больного (рис. 1). Полученные в этих исследованиях данные подтверждают необходимость как можно более раннего начала приема специфических ПВП.

Тяжесть течения гриппа, в первую очередь в группах риска среди населения, значительное число случаев осложненного течения заболевания и повышенная летальность диктуют необходимость точного соблюдения протоколов и стандартов лечения, позволяющих эффективно воздействовать на возбудителя и минимизировать последствия его действия на организм человека.

Изучением эффективности, безопасности и особенностей применения лекарственных средств на популяционном уровне или среди больших групп людей с помощью эпидемиологических методов занимается фармакоэпидемиология. В задачи фармакоэпидемиологических исследований входят: характеристика, контроль и прогноз эффектов фармакотерапии, оценка риска развития нежелательных явлений при приеме лекарственных средств в популяции, изучение величины затрат на фармакотерапию.

При составлении протоколов клинических исследований ПВП лица с тяжелыми хроническими заболеваниями, как правило, попадают под критерии исключения. В то же время наблюдательные фармакоэпидемиологические исследования позволяют оценить эффективность и безопасность препарата в условиях реальной клинической практики, в т. ч. у пациентов из групп риска и с отягощенным анамнезом. В этой связи важно анализировать результаты фармакоэпидемиологических исследований и учитывать их при выборе наиболее рациональных с точки зрения соотношения стоимость/эффективность методов лечения [1].

Ниже мы приводим результаты фармакоэпидемиологических исследований, которые проводились в РФ в течение нескольких эпидемических сезонов.

Во время пандемии гриппа 2009–2010 гг. в 9 регионах РФ проводилась оценка фармакотерапии гриппа у пациентов, находящихся в стационарах лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ). В ходе исследования был проведен анализ истории болезни 284 пациентов, госпитализированных с диагнозами «грипп» и «ОРВИ». Результаты их изучения показали, что грипп А(Н1N1) был лабораторно подтвержден у 250 (98%) пациентов, грипп В – у 2 (0,8%), ОРВИ – у 3 (1,2%). У 94,7% госпитализированных пациентов отмечалось среднетяжелое, у 5,3% – тяжелое течение болезни. Средняя длительность гос-

питализации составляла 8 дней. На догоспитальном этапе 54% пациентов, включенных в наблюдение, не получали этиотропного и симптоматического лечения гриппа; 27,4% пациентов принимали ПВП. При поступлении в стационар 67,5% пациентов получали монотерапию 1 ПВП, комбинация 2-х ПВП назначалась в 19,4% случаев [11]. У пациентов, начавших прием ПВП для лечения гриппа на догоспитальном этапе в первые 48 ч от момента появления первых симптомов, общая продолжительность заболевания сокращалась в среднем на 4 сут. В группе пациентов, начавших прием ПВП на 3-и сут и позднее, частота осложнений в виде бронхитов и пневмоний была выше, чем в группе пациентов, начавших лечение в первые 48 ч от начала заболевания. При сравнении эффективности препаратов умифеновир и осельтамивир у пациентов со среднетяжелой формой гриппа не было выявлено различий в продолжительности симптомов лихорадки и интоксикации, а также в частоте осложнений. Полученные результаты подтвердили, что вирусы гриппа А(Н1N1) поражают преимущественно людей трудоспособного возраста, наибольшая эффективность ПВТ достигается при назначении лечения на ранних этапах заболевания (1–2 сут), установленными предикторами неблагоприятного течения заболевания являются метаболические нарушения и беременность [11].

Фармакоэпидемиологические исследования были продолжены в первом постпандемическом сезоне 2010–2011 гг. Ретроспективный анализ историй болезни 1462 пациентов старше 18 лет был проведен в 26 регионах среди госпитализированных пациентов. В группах больных гриппом и ОРВИ, находившихся в стационарах, чаще оказывались женщины, а также лица, относящиеся к группам повышенного риска заболеваемости: беременные, лица с избыточной массой тела и имеющие соматические хронические заболевания [12]. По результатам лабораторной диагностики 440 (30,2%) пациентам был поставлен диагноз «грипп», 1020 (69,8%) – диагноз «ОРВИ». На догоспитальном этапе ПВТ получали только 225 (17%) пациентов. Большая часть пациентов была госпитализирована позднее 48 ч от начала заболевания. Среднетяжелое течение заболевания было отмечено у 83% пациентов, тяжелое – у 8,9%. Средняя продолжительность госпитализации составила 8 сут. В исследовании проанализированы сроки назначения этиотропных ПВП. Умифеновир назначался на догоспитальном этапе 10,1% заболевших гриппом, на этапе госпитализации – 55,1%; осельтамивир принимали 17,4% заболевших, а кагоцел и имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты – 5%; в 11,4% случаев назначались гомеопатические средства и препараты интерферонов [12]. Клиническая эффективность терапии гриппа оценивалась у пациентов, по-

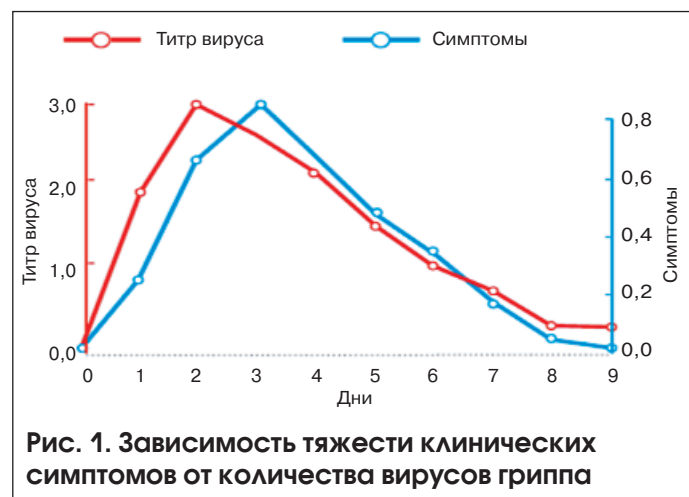


Рис. 1. Зависимость тяжести клинических симптомов от количества вирусов гриппа

лучавших умифеновир или осельтамивир (наиболее часто назначавшиеся препараты). Было достоверно ($p < 0,05$) установлено, что при раннем начале лечения гриппа ПВП общая продолжительность заболевания сокращалась в среднем на 3 сут, длительность лихорадки и интоксикации – на 2 сут, длительность катаральных симптомов – на 3 сут, достоверно снижался риск развития осложнений в сравнении с таковым у больных, не получавших ПВТ [12].

Особенностью эпидемических подъемов ОРВИ и гриппа является более высокая заболеваемость детского населения. Чаще всего эпидемии респираторных вирусных инфекций начинаются именно с подъема заболеваемости среди детей [9, 13]. В течение сезона 2010–2011 гг. в 37 ЛПУ на территории РФ был проведен ретроспективный анализ историй болезни 2044 детей в возрасте до 18 лет, госпитализированных с диагнозами «грипп» и «ОРВИ». Лабораторная диагностика возбудителя проводилась у 794 детей. Среди них вирус гриппа А был обнаружен у 321 (40,4%), штамм А(Н1N1) – у 112 (14,1%), вирус гриппа В – у 92 (11,6%), другие респираторные вирусы – у 76 (9,6%) детей. На догоспитальном этапе ПВП получали 24,3% заболевших детей. Из числа госпитализированных большая часть больных (56%) поступила в стационар в ранние сроки (первые 48 ч от развития заболевания), им ПВТ начали проводить своевременно. Средняя продолжительность нахождения в стационаре составляла 7 дней. Среднетяжелое течение заболевания было диагностировано у 94,3% детей, тяжелое – у 5%. Наиболее часто для лечения назначался умифеновир (на догоспитальном этапе – в 10,2% случаев, на госпитальном этапе – в 79,5% случаев), осельтамивир был назначен только 4% больных гриппом [13].

При назначении этиотропной терапии (умифеновир или осельтамивир) в течение первых 48 ч от начала заболевания длительность основных симптомов гриппа и ОРВИ достоверно ($p < 0,05$) сокращалась на 3,3 сут, общая продолжительность болезни – на 3 сут. При назначении для лечения умифеновира заболевания протекали без осложнений в 94,9% случаев. В группе, в которой пациенты не получали ПВТ, осложнения развивались в 57,1% случаев. Различия между группами были статистически значимы ($p < 0,001$) [13].

В эпидемическом сезоне 2014–2015 гг. в 22 городах РФ были проанализированы в ретроспективе 1756 историй болезни взрослых пациентов, перенесших грипп. По результатам лабораторных исследований у 304 (17,3%) пациентов был установлен диагноз «грипп», у 165 (9,4%) – «ОРВИ уточненной этиологии», у 1289 (73,4%) – «ОРВИ неуточненной этиологии». На догоспитальном этапе ПВП (умифеновир, осельтамивир) получали только 50 (2,8%) пациентов. В ЛПУ лечение ПВП (умифеновир, осельтамивир) проводилось 1283 (73%) пациентам. Были проанализированы результаты этиотропной ПВТ. До госпитализации осложнения гриппа и ОРВИ были зафиксированы у 7,1% больных, пневмония – у 4,8%. На госпитальном этапе осложнения развились у 0,7% пациентов, частота развития пневмонии была снижена в 24 раза ($p < 0,01$).

Выводы

1. Корреляция выраженности клинических симптомов гриппа со степенью вирусной нагрузки выдвигает требование раннего (первые 48 ч заболевания) применения специфических ПВП, подавляющих репликацию вируса.

2. Своевременное начало ПВТ в пандемический (2009–2010 гг.) период обеспечило сокращение общей дли-

тельности заболевания гриппом в среднем на 4 сут ($p < 0,001$), снизило риск развития осложнений в сравнении с таковым в группе, получавшей ПВП в более поздние сроки ($p < 0,05$).

3. В ходе исследований, проведенных в период пандемии гриппа 2009 г. и в постпандемическом периоде, подтверждена клиническая эффективность умифеновира и осельтамивира: назначение данной ПВТ в первые 48 ч сокращало общую продолжительность заболевания гриппом в среднем на 3 сут, длительность лихорадки и интоксикации – на 2 сут, катаральных симптомов – на 3 сут, уменьшался риск развития осложнений.

Литература

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 г.» [Электронный ресурс] / http://rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3692 [Gosudarstvennyy doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2014 g.»] [Elektronnyj resurs] / http://rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3692 (in Russian).
2. Информация Роспотребнадзора от 01.03.2016 г. «О ситуации по заболеваемости гриппом и ОРВИ в Российской Федерации» [Электронный ресурс] / http://rosпотреbnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=5890 [Informacija Rosпотреbnadzora ot 01.03.2016 g. «O situacii po zaboлеваемости grippom i ORVI v Rossijskoj Federacii»] [Elektronnyj resurs] / http://rosпотреbnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=5890 (in Russian).
3. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection // *N Engl J Med.* 2010. Vol. 362. P. 1708–1719.
4. Письмо Роспотребнадзора от 26.11.2009 г. № 01/17863-09-32 «О направлении документа ВОЗ «Клинические методы ведения больных, инфицированных пандемическим вирусом гриппа (H1N1)2009: переработанное руководство» [Pis'mo Rosпотреbnadzora ot 26.11.2009 g. № 01/17863-09-32 «O napravlenii dokumenta VOZ «Klinicheskie metody vedenija bol'nyh, inficirovannyh pandemicheskim virusom grippa (H1N1)2009: pererabotannoe rukovodstvo»] (in Russian).
5. Письмо Минздрава России от 20.03.2013 г. № 24-0/10/2-1896 «О направлении рекомендаций «Лечение и профилактика гриппа» [Электронный ресурс] / <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=EXP;n=558370> [Pis'mo Minzdrava Rossii ot 20.03.2013 g. N 24-0/10/2-1896 «O napravlenii rekomendacij «Lechenie i profilaktika grippa»] [Elektronnyj resurs] / <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=EXP;n=558370> (in Russian).
6. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых» [Электронный ресурс] / И.В. Шестаков, Н.А. Малышев, В.В. Лебедев и др. 105 с. Режим доступа: <http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Gripp.pdf?PHPSESSID=b4b3a19c8aed62caa9a6b51092987c56> [Klinicheskie rekomendacii «Gripp u vzroslyh»] [Elektronnyj resurs] / I.V. Shestakov, N.A. Malyshev, V.V. Lebedev i dr. 105 s. Rezhim dostupa: <http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Gripp.pdf?PHPSESSID=b4b3a19c8aed62caa9a6b51092987c56> (in Russian).
7. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике / под ред. акад. А.Г. Чучалина. СПб.: НП-Принт, 2014. 92 с. [Gripp u vzroslyh: metodicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju, specificheskoj i nespecificheskoj profilaktike] // pod red. akad. A.G. Chuchalina, SPb.: NP-Print, 2014. 92 s. (in Russian).
8. World Health Organization: Human infection with pandemic A(H1N1) influenza virus: Clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 - update // *Wkly Epidemiol Rec.* 2009. Vol. 84. P. 305–308.
9. Centers for Disease Control and Prevention: Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. United States, April – August 2009 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009. Vol. 58. P. 941–947.
10. Прикладная фармакоэпидемиология: учебник / под ред. В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 384 с. [Prikladnaja farmakojepidemiologija: uchebnik / pod red. V.I. Petrova. M.: Geotar-Media, 2008. 384 s. (in Russian)].
11. Малеев В.В., Красникова Т.В., Кондратьева Т.В. Эффективность фармакотерапии гриппа и других ОРВИ в период пандемии гриппа 2009–2010 гг. // *Инфекционные болезни.* 2010. Т. 8. № 4. С. 62–65 [Maleev V.V., Krasnikova T.V., Kondrat'eva T.V. Jefferektivnost' farmakoterapii grippa i drugih ORVI v period pandemii grippa 2009–2010 gg. // *Infekcionnye bolezni.* 2010. T. 8. № 4. S. 62–65 (in Russian)].
12. Малеев В.В., Селькова Е.П., Осипова Е.С. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010–2011 гг. // *Инфекционные болезни.* 2012. Т. 10. № 3. С. 15–23 [Maleev V.V., Sel'kova E.P., Osipova E.S. i dr. Farmakojepidemiologicheskoe issledovanie techenija grippa i drugih ORVI v sezone 2010–2011 gg. // *Infekcionnye bolezni.* 2012. T. 10. № 3. S. 15–23 (in Russian)].
13. Учайкин В.Ф. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010–2011 гг. у детей в возрасте до 18 лет // *Детские инфекции.* 2012. Т. 11. С. 9–14 [Uchajkin V.F. i dr. Farmakojepidemiologicheskoe issledovanie techenija grippa i drugih ORVI g sezona 2010–2011 gg. u detej v vozraste do 18 let // *Detskie infekcii.* 2012. T. 11. S. 9–14 (in Russian)].
14. CDC. 2011-2012 Influenza Antiviral Medications: A Summary for Clinicians. August 30, 2011.

Эффективность специфической противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении хронической воспалительной патологии ротоглотки, осложненной вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*

Профессор А.И. Крюков¹, д.м.н. А.Б. Туровский¹, И.А. Попова¹, к.м.н. М.В. Савостикова²

¹ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского», ДЗ г. Москвы

²ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАНН, Москва

РЕЗЮМЕ

В связи с очевидной ролью персистирующих вирусных инфекций семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* в возникновении и рецидивирующем течении хронической воспалительной патологии ротоглотки проведено исследование с целью: оценить эффективность специфической противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении хронической воспалительной патологии ротоглотки, осложненной вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*.

Материал и методы: в исследование включены 174 пациента с хронической воспалительной патологией ротоглотки, которые образовали 3 группы: группа А – пациенты, с хронической воспалительной патологией и вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, получавшие специфическую терапию; группа В – пациенты с хронической воспалительной патологией и вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, получавшие стандартную терапию; группа С – пациенты с хронической воспалительной патологией и отрицательными результатами диагностики по методу PCR Real-time на вирусные инфекции семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, получавшие стандартную терапию. В ходе клинического, вирусологического, цитологического исследования до и после проведенного лечения в исследуемых группах проведена оценка эффективности специфической противовирусной и иммуномодулирующей терапии у пациентов с хронической воспалительной патологией ротоглотки, осложненной вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, и у пациентов с отрицательными результатами диагностики по методу PCR Real-time.

Результаты: у пациентов с хронической воспалительной патологией ротоглотки и вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* при проведении специфической противовирусной и иммуномодулирующей терапии (группа А) отмечены более высокие показатели эффективности лечения в сравнении с пациентами, получавшими стандартную терапию. У пациентов с хронической воспалительной патологией ротоглотки и вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, получавших стандартную терапию (группа В), отмечено более тяжелое течение процесса, определяемое показателями клинической эффективности, в сравнении с пациентами без вирусных инфекций семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*. Динамика клинической картины, которая оценивалась фарингоскопически, и субъективная оценка пациентами симптомов коррелируют с данными вирусологического и цитологического исследования.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, хронический фарингит, герпесвирусная инфекция, папилломавирусная инфекция, Галавит®, иммуномодулирующая терапия.

Для цитирования: Крюков А.И., Туровский А.Б., Попова И.А., Савостикова М.В. Эффективность специфической противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении хронической воспалительной патологии ротоглотки, осложненной вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* // ПМЖ. 2016. № 21. С. 1435–1440.

ABSTRACT

The efficacy of specific antiviral therapy and immunomodulation for oropharyngeal chronic inflammatory disorders complicated by viral infections caused by *Herpesviridae* and *Papillomaviridae*

Kryukov A.I.¹, Turovskiy A.B.¹, Popova I.A.¹, Savostikova M.V.²

¹L.I. Sverzhvskiy Research Clinical Institute of ENT Diseases, Moscow

²N.N. Blokhin Russian Oncological Scientific Center, Moscow

The role of persistent viral infections caused by *Herpesviridae* and *Papillomaviridae* in the development and recurrences of oropharyngeal chronic inflammatory disorders is clear.

Aim: to assess the efficacy of specific antiviral therapy and immunomodulation for oropharyngeal chronic inflammatory disorders complicated by viral infections caused by *Herpesviridae* and *Papillomaviridae*.

Patients and methods: the study enrolled 174 patients with oropharyngeal chronic inflammatory disorders who were subdivided into 3 groups. Group A included patients with oropharyngeal chronic inflammatory disorders caused by *Herpesviridae* and *Papillomaviridae* who received specific therapy. Group B included patients with oropharyngeal chronic inflammatory disorders caused by *Herpesviridae* and *Papillomaviridae* who received standard therapy. Group

C included negative for Herpesviridae and Papillomaviridae patients with oropharyngeal chronic inflammatory disorders (real-time PCR) who received standard therapy. Clinical examination, virological, and cytological studies were performed before and after the treatment to assess the efficacy of specific antiviral therapy and immunomodulation in patients with oropharyngeal chronic inflammatory disorders caused by Herpesviridae and Papillomaviridae and patients who were negative for Herpesviridae and Papillomaviridae (real-time PCR).

Results: *in patients with oropharyngeal chronic inflammatory disorders caused by Herpesviridae and Papillomaviridae who received specific antiviral therapy and immunomodulation, the treatment was more effective than standard therapy. In patients with oropharyngeal chronic inflammatory disorders caused by Herpesviridae and Papillomaviridae who received standard therapy (group B), the disease was more severe as compared with the patients who were negative for Herpesviridae and Papillomaviridae. Clinical manifestations (by pharyngoscopy) and patients' assessments correlate with the results of virological and cytological studies.*

Key words: *chronic tonsillitis, chronic pharyngitis, herpes virus infection, papillomavirus infection, Galavit®, immunomodulating therapy.*

For citation: *Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Popova I.A., Savostikova M.V. The efficacy of specific antiviral therapy and immunomodulation for oropharyngeal chronic inflammatory disorders complicated by viral infections caused by Herpesviridae and Papillomaviridae //RMJ. 2016. № 21. P. 1435–1440.*

Введение

Среди обратившихся за ЛОР-помощью на территории России доля пациентов с хроническим тонзиллитом составляет от 24,8 до 35%, с хроническим фарингитом – до 25% [1]. Если учесть, что воспалительными заболеваниями глотки болеют лица работоспособного возраста, становится очевидной социально-экономическая значимость проблемы [2]. Низкая эффективность антибиотикотерапии, традиционно проводимой при обострениях хронического тонзиллита и хронического фарингита, не приводит к санации хронических очагов инфекции глотки, что способствует рецидивирующему течению заболевания [3]. Частые рецидивы хронических воспалительных процессов данной локализации, неэффективность антибактериальной терапии при их лечении могут быть связаны с недооценкой микроорганизмов, вызывающих обострение заболевания, таких как вирусные инфекции семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*. Вирусные инфекции семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* имеют ряд особенностей, способствующих развитию воспалительных процессов в ротоглотке и их дальнейшему хроническому рецидивирующему течению: высокую контагиозность, способность длительно персистировать в эпителии, в ряде случаев вызывать трансформацию эпителиальной ткани. В ходе исследований установлено, что в культуре эпителиальных клеток аденоидной ткани, используемой в качестве модели для изучения респираторных вирусов, выявляются цитопатические эффекты различных герпесвирусов [4]. За последние 10 лет появились доказательства поражения небных миндалин и других структур глотки, помимо вируса Эпштейна – Барр, аденовирусов, вируса простого герпеса, респираторно-синцитиального вируса и др., вирусом папилломы человека [3], в т. ч. установлена связь папилломавирусной инфекции со злокачественной трансформацией в орофарингеальной области [5].

В связи с очевидной ролью персистирующих вирусных инфекций семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* в возникновении и рецидивирующем течении хронической воспалительной патологии ротоглотки поставлена **цель предпринятого исследования** – оценить эффективность специфической противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении хронической воспалительной патологии ротоглотки, осложненной вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*.

Материал и методы

Исследование проводилось в НИКИО им. Л.И. Свержевского с 2013 по 2016 г. В исследование вошли 174 пациента с хронической воспалительной патологией глотки. Критериями включения в исследование были установленные у пациентов заболевания: катаральная форма хронического фарингита; гипертрофическая форма хронического фарингита; простая форма хронического тонзиллита; хронический тонзиллит ток-

сико-аллергической формы I степени. Критериями исключения из исследования приняты: возраст менее 18 и более 65 лет; хронический тонзиллит токсико-аллергической формы II степени; повышенный показатель ревмопроб (АСЛО, РФ, СРБ) в биохимическом анализе крови; наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), тяжелые соматические заболевания; беременность; противопоказания к терапии, применяемой в исследовании.

На предварительном этапе всем пациентам выполнено общее клиническое обследование, которое включало: осмотр ЛОР-органов, сбор анамнеза, обследование гастроэнтерологом для исключения ГЭРБ, ревмопробы (АСЛО, РФ, СРБ), диагностику методом Real-time PCR вирусных инфекций семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* в соскобах со слизистой оболочки ротоглотки, цитологическое исследование мазка слизистой оболочки глотки. В ходе диагностики Real-time PCR определялись следующие типы вирусных инфекций семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* в соскобах со слизистой оболочки ротоглотки: HSV-1 (Herpes simplex Virus 1 – вирус простого герпеса 1-го типа), HSV-2 (Herpes simplex Virus 2 – вирус простого герпеса 2-го типа), EBV (EBV – вирус Эпштейна – Барр), HCMV-5 (HCMV-5 – цитомегаловирусная инфекция или герпесвирус человека 5-го типа), HHV-6 (HHV-6 – герпесвирус человека 6-го типа), вирус папилломы человека высокого, среднего и низкого онкогенного риска.

Соскобы со слизистой оболочки небных миндалин и забор материала для цитологического исследования мазка слизистой оболочки глотки проводились следующим образом: при хроническом тонзиллите простой либо токсико-аллергической формы I степени – с поверхности небных миндалин, при катаральной форме хронического фарингита – с участков наиболее выраженных изменений слизистой оболочки ротоглотки (зоны гиперемии, отека и сосудистой инъекции слизистой оболочки ротоглотки), при гипертрофической форме хронического фарингита – с гипертрофированных участков лимфоидной ткани глотки (лимфоидных гранул и/или боковых валиков глотки). Всем пациентам проведена субъективная оценка боли в горле по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Каждый пациент оценивал выраженность симптома боли в горле по горизонтальной 10-балльной шкале, где 1 балл – наименее выраженная, а 10 баллов – максимально выраженная боль в горле (рис. 1).

В ходе проведенного предварительного исследования установлено, что у 141 пациента с хроническими воспалительными заболеваниями ротоглотки обнаружены вирусные инфекции семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*. Все исследуемые пациенты (n=174) разделены на 3 группы:

Группа А. 72 пациента с хронической воспалительной патологией ротоглотки (29 с хроническим тонзиллитом и 43 с хроническим фарингитом) и вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* получали специфиче-

скую противовирусную (валацикловир 500 мг 2 раза в сутки, 10 дней) при герпесвирусной инфекции и иммуномодулирующую терапию (аминодигидрофталазиндион натрия 25 мг сублингвально 4 раза в сутки, 5 дней подряд, затем 10 дней через день) при папилломавирусной инфекции, комбинированная терапия проводилась при микстинфекции HSV+HPV.

Группа В. 69 пациентов с хронической воспалительной патологией ротоглотки (28 с хроническим тонзиллитом простой или токсико-аллергической формы I степени, и 41 с хроническим фарингитом гипертрофической или катаральной формы) и вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* получали стандартную терапию: при хроническом тонзиллите – курс промывания лакун миндалин № 10 антисептическими растворами, при хроническом фарингите – № 10 комбинированный препарат для местного применения лизоцим гидрохлорид 20 мг + пиридоксин гидрохлорид 10 мг.

Группа С. 33 пациента с хронической воспалительной патологией ротоглотки (14 с хроническим тонзиллитом простой или токсико-аллергической формы I степени, и 19 с хроническим фарингитом гипертрофической или катаральной формы) и отрицательными результатами диагностики методом PCR Real-time на вирусные инфекции семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* получали стандартную терапию: при хроническом тонзиллите – курс промывания лакун миндалин № 10 антисептическими растворами, при хроническом фарингите № 10 комбинированный препарат для местного применения лизоцим гидрохлорид 20 мг + пиридоксин гидрохлорид 10 мг.

Осмотры ЛОР-органов проводились на 10, 20, 30-й день от начала лечения. Субъективная оценка клинической картины проводилась по ВАШ (оценка синдрома боли в горле по 10-балльной шкале) и по шкале оценки комплексного уменьшения симптомов хронического воспалительного процесса глотки на 10-й день наблюдения (табл. 1).

Также после лечения была проведена диагностика методом Real-time PCR вирусных инфекций семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* в соскобах со слизистой оболочки ротоглотки и на 30-й день от начала лечения проводилось цитологическое исследование мазка слизистой оболочки глотки.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ клинической картины в группе А. По результатам клинического обследования (фарингоскопия) на момент первичного осмотра (1-й день лечения) у всех пациентов (100%) были характерные признаки хронического тонзиллита (простая или токсико-аллергическая форма I степени) или хронического фарингита (катаральная или гипертрофическая форма). На 10-й день наблюдения при фарингоскопии установлено:

– при хроническом тонзиллите (n=29): уменьшение выраженности признаков Гизе, Зака, Преображенского, уменьшение или отсутствие казеозного отделяемого у 25 пациентов (86,21%);

– при хроническом фарингите (n=43): уменьшение выраженности инъекции сосудов слизистой оболочки глотки при катаральной форме и уменьшение гипертрофии, гиперемии лимфоидных гранул и боковых валиков глотки при гипертрофической форме у 39 пациентов (90,70%).

При анализе данных субъективной оценки клинической картины у пациентов группы А (n=72) по ВАШ (оценка боли в горле) на первичном осмотре (до лечения) получены следующие данные: у 5 пациентов – 10 баллов, у 21 пациента – 9 баллов, у 18 пациентов – 8 баллов, у 27 пациентов – 7 баллов, у 1 пациента – 6 баллов. После лечебных мероприятий показатели боли в горле по ВАШ были следующие: у 2-х пациентов – 5 баллов, у 3-х пациентов – 4 балла, у 6 пациентов – 3 балла, у 8 пациентов – 2 балла, у 8 пациентов – 1 балл, у 45 пациентов – 0 баллов.

При анализе данных шкалы оценки комплексного уменьшения симптомов хронического воспалительного процесса глотки на 10-й день наблюдения в группе А получены следующие результаты: 7 баллов (полное купирование симптомов) – у 45 пациентов, 6 баллов (почти полное купирование симптомов) – у 16 пациентов, 5 баллов (значительное уменьшение выраженности симптомов) – у 5 пациентов, 4 балла (временное улучшение выраженности симптомов) – у 4-х пациентов, 3 балла (легкое улучшение) – у 2-х пациентов.

Анализ клинической картины в группе В. По результатам клинического обследования (фарингоскопия) на момент первичного осмотра (1-й день лечения) у всех пациентов (100%) были характерные признаки хронического тонзилли-

Таблица 1. Шкала оценки комплексного уменьшения симптомов хронического воспалительного процесса глотки

Категория	Баллы
Полное купирование симптомов	7
Практически полное купирование симптомов	6
Значительное уменьшение выраженности симптомов	5
Временное улучшение уменьшение выраженности симптомов	4
Легкое улучшение	3
Незначительное улучшение	2
Минимальное улучшение	1
Отсутствие улучшения	0

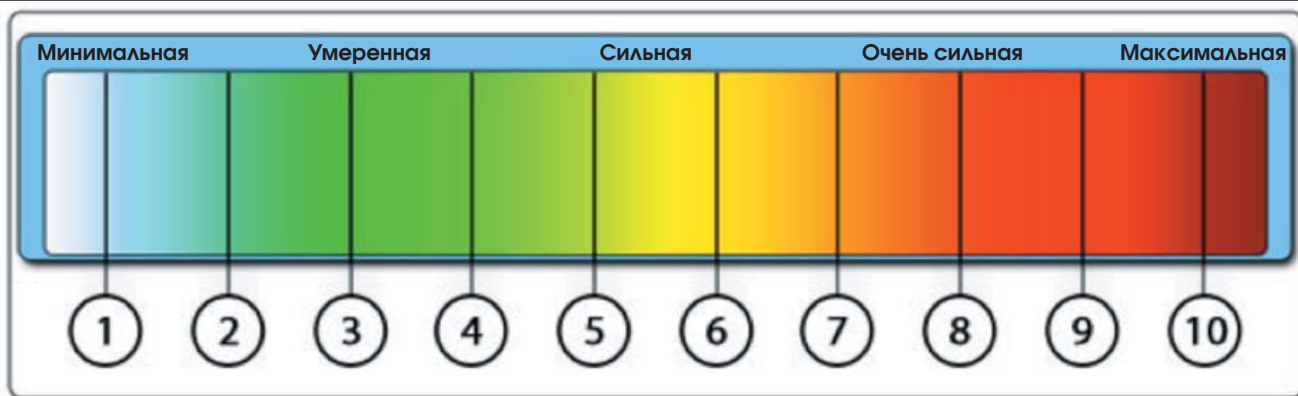


Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала оценки выраженности боли в горле

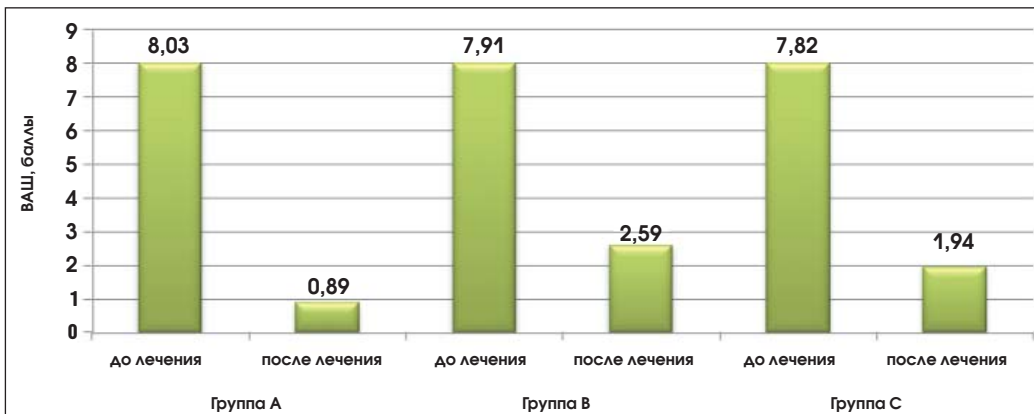


Рис. 2. Динамика среднего арифметического взвешенного значения результатов субъективной оценки боли в горле до и после лечения в группах А, В, С (1-й, 10-й день исследования)

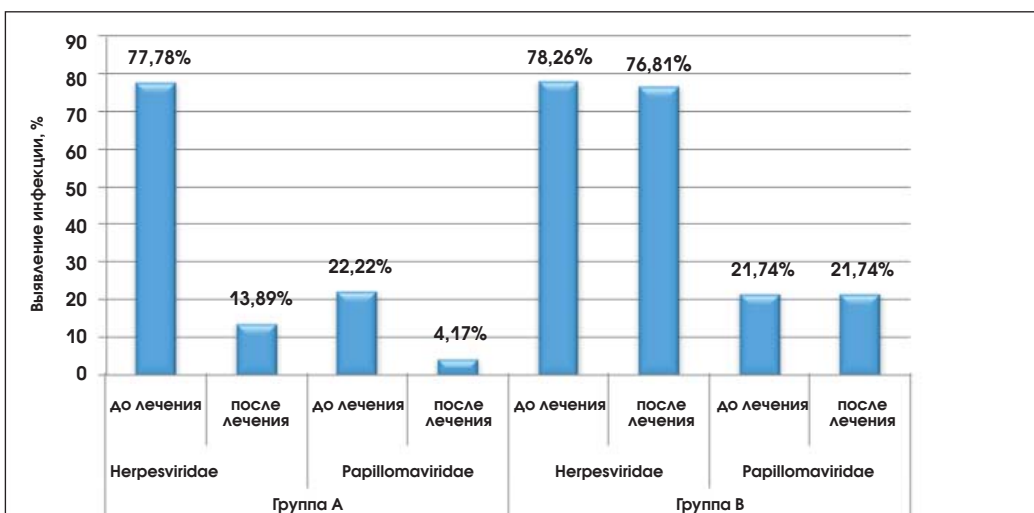


Рис. 3. Динамика результатов диагностики методом PCR Real-time в группах А и В

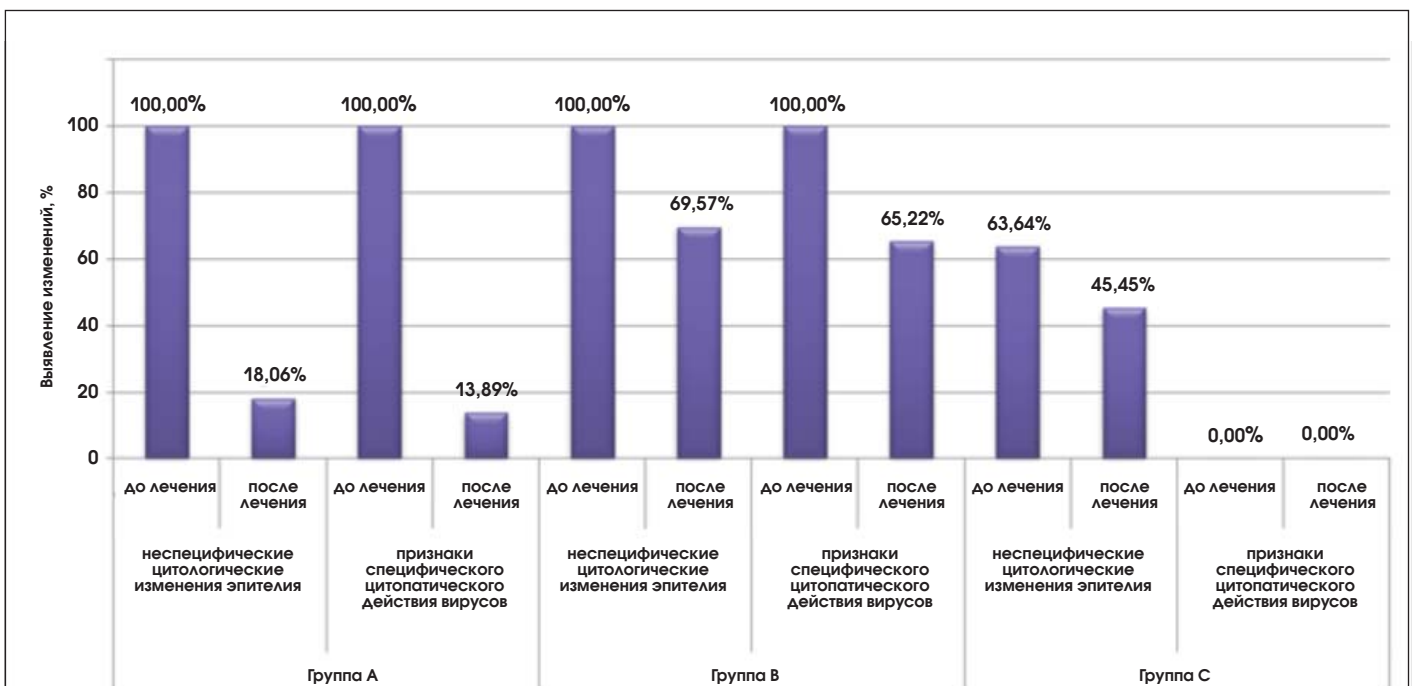


Рис. 4. Динамики цитологической картины до и после лечения в группах А, В и С

та (простая или токсико-аллергическая форма I степени) или хронического фарингита (катаральная или гипертрофическая форма). На 10-й день наблюдения при фарингоскопии установлено:

- при хроническом тонзиллите (n=28): уменьшение выраженности признаков Гизе, Зака, Преображенского, уменьшение или отсутствие казеозного отделяемого у 15 пациентов (53,57%);

- при хроническом фарингите (n=41): уменьшение выраженности инъекции сосудов слизистой оболочки глотки при катаральной форме и уменьшение гипертрофии, гиперемии лимфоидных гранул и боковых валиков глотки при гипертрофической форме у 24 пациентов (58,54%).

При анализе данных субъективной оценки клинической картины у пациентов группы В (n=69) по ВАШ (оценка боли в горле) на первичном осмотре (до лечения) получены следующие данные: у 5 пациентов – 10 баллов, у 19 пациентов – 9 баллов, у 16 пациентов – 8 баллов, у 23 пациентов – 7 баллов, у 6 пациентов – 6 баллов. После лечебных мероприятий показатели боли в

горле по ВАШ были следующие: у 10 пациентов – 5 баллов, у 12 пациентов – 4 балла, у 11 пациентов – 3 балла, у 16 пациентов – 2 балла, у 16 пациентов – 1 балл, у 4 пациентов – 0 баллов.

При анализе данных шкалы оценки комплексного уменьшения симптомов хронического воспалительного процесса глотки на 10-й день наблюдения в группе В получены следующие результаты: 7 баллов (полное купирование симптомов) – у 20 пациентов, 6 баллов (почти полное купирование симптомов) – у 12 пациентов, 5 баллов (значительное уменьшение выраженности симптомов) – у 15 пациентов, 4 балла (временное улучшение выраженности симптомов) – у 15 пациентов, 3 балла (легкое улучшение) – у 3-х пациентов, 2 балла (незначительное улучшение) – у 2 пациента, 1 балл у 2-х пациентов.

Анализ клинической картины в группе С. По результатам клинического обследования (фарингоскопия) на момент первичного осмотра (1-й день лечения) у всех пациентов (100%) были характерные признаки хронического тонзиллита (простая или токсико-аллергическая форма I степени) или хронического фарингита (катаральная или гипертрофическая форма). На 10-й день наблюдения при фарингоскопии установлено:

– при хроническом тонзиллите (n=14): уменьшение выраженности признаков Гизе, Зака, Преображенского, уменьшение или отсутствие казеозного отделяемого у 10 пациентов (71,43%);

– при хроническом фарингите (n=19): уменьшение выраженности инъеции сосудов слизистой оболочки глотки при катаральной форме и уменьшение гипертрофии, гиперемии лимфоидных гранул и боковых валиков глотки при гипертрофической форме у 14 пациентов (73,68%).

При анализе данных субъективной оценки клинической картины у пациентов группы С (n=33) по ВАШ (оценка боли в горле) на первичном осмотре (до лечения) получены следующие данные: у 3-х пациентов – 10 баллов, у 4 пациентов – 9 баллов, у 14 пациентов – 8 баллов, у 8 пациентов – 7 баллов, у 4-х пациентов – 6 баллов. После лечебных мероприятий показатели боли в горле по ВАШ были следующие: у 2-х пациентов – 5 баллов, у 3-х пациентов – 4 балла, у 8 пациентов – 3 балла, у 5 пациентов – 2 балла, у 8 пациентов – 1 балл, у 7 пациентов – 0 баллов.

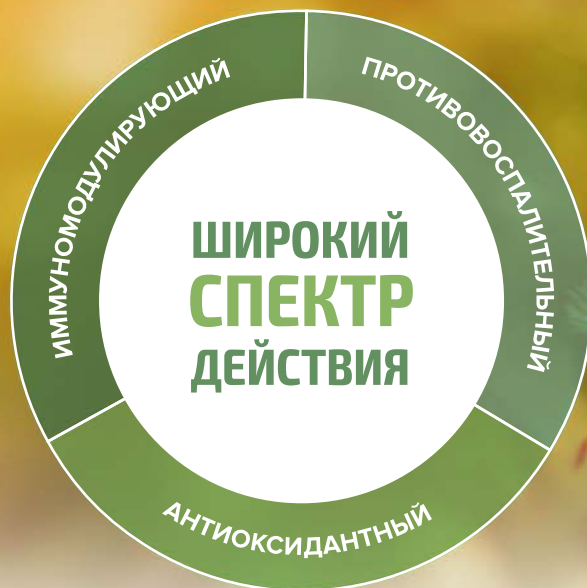
При анализе данных шкалы оценки комплексного уменьшения симптомов хронического воспалительного процесса глотки на 10-й день наблюдения в группе С (n=33) получены следующие результаты: 7 баллов (полное купирование симптомов) – у 31 пациента, 6 баллов (почти полное купирование симптомов) – у 2 пациентов. Среднее арифметическое взвешенное значение результатов субъективной оценки шкалы боли в горле в группах А, В, С до и после лечения представлено на рисунке 2.

Динамика результатов диагностики методом PCR Real-time в группе А. У 72 пациентов с хронической воспалительной патологией ротоглотки по результатам предварительной диагностики методом PCR Real-time выявлены: вирусная инфекция семейства *Herpesviridae* – у 56 пациентов (77,78%), вирусная инфекция семейства *Papillomaviridae* – у 16 пациентов (22,22%). По окончании курса лечения была проведена диагностика методом PCR Real-time на 30-й день, по результатам которой установлены: вирусная инфекция семейства *Herpesviridae* – у 10 пациентов (13,89%), вирусная инфекция семейства *Papillomaviridae* – у 3-х пациентов (4,17%).

Динамика результатов диагностики методом PCR Real-time в группе В. У 69 пациентов с хронической воспалительной патологией ротоглотки по результатам предварительной

ГАЛАВИТ®

**ИММУНОМОДУЛЯТОР С ДОКАЗАННЫМ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ
ДЕЙСТВИЕМ**



**НОРМАЛИЗУЕТ ИММУННЫЙ
ОТВЕТ ПРИ ЛОР ПАТОЛОГИИ¹**

СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ РЕЦИДИВОВ

**УВЕЛИЧИВАЕТ ПЕРИОД
РЕМИССИИ ДО 321 ДНЯ¹**



ВХОДИТ В ТОП-3 препаратов

НАЗНАЧАЕМЫХ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГАМИ²

РУ № ЛСР-008746/09. ООО «Сэлвим». Информация для медицинских и фармацевтических работников. Реклама

1. Савицкая, В.М. Применение иммуномодулятора Галавит в лечении хронического тонзиллита / В.М. Савицкая, М.В. Леонова, Г.Н. Никифорова, И.Ю. Покозий // «Российский медицинский журнал». – 2015. – №6. – С. 342.

2. В группе Иммуностимуляторы L03A. По данным ООО «Синовейт Комкон», весна 2015 г.

диагностики методом PCR Real-time выявлены: вирусная инфекция семейства *Herpesviridae* – у 54 пациента (78,26%), вирусная инфекция семейства *Papillomaviridae* – у 15 пациентов (21,74%). По окончании курса лечения была проведена диагностика методом PCR Real-time на 30-й день, по результатам которой установлены: вирусная инфекция семейства *Herpesviridae* – у 53 пациентов (76,81%), вирусная инфекция семейства *Papillomaviridae* – у 15 пациентов (21,74%).

Динамика результатов ПЦР-диагностики вирусов в Real-time в группах А и В представлена на рисунке 3. В группе А на фоне проведения специфической противовирусной терапии была достигнута значимая доля элиминации вирусов как у пациентов с *Herpesviridae*, так и в случаях *Papillomaviridae*, в отличие от группы В, в которой элиминации вирусов не было получено. Обращает внимание высокая противовирусная эффективность валацикловира в отношении вирусов семейства *Herpesviridae*, а также противовирусный эффект иммуномодулятора аминоксидин в отношении *Papillomaviridae*.

Анализ цитологической картины в группе А. На этапе предварительной цитологической диагностики (до лечения) установлено, что у пациентов с хронической воспалительной патологией глотки и вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* выявлены неспецифические цитологические изменения эпителия у 72 человек (100%) и специфическое цитопатическое действие вирусов у 72 человек (100%). После проведенного лечения неспецифические цитологические изменения эпителия выявлены у 13 человек (18,06%) и специфическое цитопатическое действие вирусов – у 10 человек (13,89%).

Анализ цитологической картины в группе В. На этапе предварительной цитологической диагностики (до лечения) установлено, что у пациентов с хронической воспалительной патологией глотки и вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* выявлены неспецифические цитологические изменения эпителия у 69 человек (100%) и специфическое цитопатическое действие вирусов у 69 человек (100%). После проведенного лечения неспецифические цитологические изменения эпителия выявлены у 48 человек (69,57%) и специфическое цитопатическое действие вирусов – у 45 человек (65,22%).

Анализ цитологической картины в группе С (n=33). На этапе предварительной цитологической диагностики (до лечения) установлено, что у пациентов с хронической воспалительной патологией глотки выявлены неспецифические цитологические изменения эпителия у 21 человека (63,64%). После проведенного лечения неспецифические цитологические изменения эпителия выявлены у 15 человек (45,45%).

Анализ цитологической картины в группах А, В и С представлен на рисунке 4.

В результате проведения противовирусной терапии с применением валацикловира и иммуномодулятора в группе А было получено более выраженное уменьшение признаков неспецифического и специфического цитопатического действия на клетки эпителия ротоглотки, в отличие от групп В и С, что также является следствием элиминации вирусов. Необходимо отметить, что применение иммуномодулятора аминоксидин в форме гидрофталата натрия (Галавит®) у пациентов группы А с *Papillomaviridae* показало не только неспецифическое иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, но и способствовало противовирусному эффекту. Известно, что препарат обладает способностью повышать устойчивость организма к инфекции. Механизм его действия связан с возмож-

ностью изменять функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров), нормализовывать антителообразование, опосредовано стимулировать выработку эндогенных интерферонов. В случае воспалительного процесса прием Галавита приводит к уменьшению активности макрофагов, угнетая синтез цитокинов. Благодаря ослаблению функции гиперактивированных макрофагов Галавит регулирует цикличность и степень воспалительных реакций, а также уменьшает интоксикацию, связанную с воспалением.

Выводы

1. У пациентов с хронической воспалительной патологией ротоглотки и вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* при проведении специфической противовирусной и иммуномодулирующей терапии отмечены более высокие показатели эффективности лечения: клиническое улучшение у 89,21% пациентов с хроническим тонзиллитом и у 90,70% пациентов с хроническим фарингитом в сравнении с пациентами, получавшими стандартную терапию, показатели эффективности лечения у которых: клиническое улучшение у 53,57% пациентов с хроническим тонзиллитом и у 58,54% пациентов с хроническим фарингитом.

2. У пациентов с хронической воспалительной патологией ротоглотки и вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, получавших стандартную терапию, отмечается более тяжелое течение процесса (клиническое улучшение у 53,57% пациентов с хроническим тонзиллитом и у 58,54% пациентов с хроническим фарингитом) в сравнении с пациентами без вирусных инфекций семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* (клиническое улучшение у 71,43% пациентов с хроническим тонзиллитом и у 73,68% пациентов с хроническим фарингитом).

3. Средневзвешенное значение субъективной оценки пациентами боли в горле в группе А до лечения составило 8,03, после проведенного лечения – 0,89, в группе В – 7,91 до лечения и 2,59 после лечения и в группе С – 7,82 до лечения и 1,94 после лечения. Средневзвешенное значение оценки комплексного уменьшения симптомов воспалительного процесса глотки в группе А составляет 6,36, в группе В – 5,25, в группе С – 6,94. Эти данные говорят о достоверной эффективности специфической терапии (группа А) в сравнении со стандартной терапией (группа В) у пациентов с хронической воспалительной патологией ротоглотки, осложненной вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*.

4. Клиническая эффективность специфической противовирусной и иммуномодулирующей терапии при хронической воспалительной патологии ротоглотки, осложненной вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, подтверждается положительной динамикой фарингоскопической картины, результатами средневзвешенных значений субъективной оценки боли в горле и шкалы комплексного уменьшения симптомов воспалительного процесса глотки. Эти данные коррелируют с динамикой вирусологической (рис. 3) и цитологической картины (рис. 4): отмечается значительное снижение выявляемости различных типов герпесвирусов, папилломавирусов, в цитологической картине отмечаются менее выраженные цитопатические явления.

Литература

1. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология. М.: Литтерра, 1997 [Pal'chun V.T., Kryukov A.I. Otorinolaringologiya. M.: Litterra, 1997 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Опыт лечения хронического аденоидита у детей дошкольного возраста

Профессор Г.В. Санталова, профессор Е.С. Гасилина

ФГБОУ «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Заболевания органов лимфоглоточного кольца занимают 1-е место по распространенности среди всех ЛОР-заболеваний в детской оториноларингологии. При хроническом аденоидите особо уязвимой является слизистая оболочка носа и глотки. Хроническое воспаление слизистой этих областей приводит к снижению слуха, тугоухости, обострению хронических отитов, синуситов, отставанию ребенка в развитии, нарушению функционального состояния различных органов и систем. Детоксикация и дренаж должны быть составной частью комплексной терапии любого хронического воспаления. Применение антигомотоксических лекарственных средств (АГЛС) полностью отвечает этому требованию.

Цель работы: оценить эффективность лечения хронического аденоидита АГЛС и представить опыт применения некоторых из них (Мукоза композитум, Эуфорбиум композитум, Лимфомиозот) у детей дошкольного возраста.

Материал и методы: проводилось ретро- и проспективное исследование в условиях детской поликлиники № 1 г. Самары. Под наблюдением находились 80 детей в возрасте от 4-х до 6 лет с диагнозом «хронический аденоидит средней тяжести». Все дети были разделены на 2 группы: 1-я группа – дети, получавшие в составе комплексной терапии АГЛС, и 2-я группа – контроля, получавшая стандартное лечение.

Результаты исследования и их обсуждение: у детей, получавших АГЛС, неблагоприятные исходы наблюдались достоверно реже, чем у детей, получавших стандартное лечение. Также показаны значимая эффективность АГЛС при ОРВИ, снижение симптомов интоксикации у детей по клиническим исходам.

Выводы: комплексные гомеопатические препараты Мукоза композитум, Лимфомиозот, Эуфорбиум композитум показали хорошую переносимость больными и хорошую совместимость с общепринятой терапией хронических аденоидитов. Кроме того, рассмотренную терапию можно принять как альтернативу стандартной терапии хронического аденоидита средней степени тяжести у детей и рекомендовать для лечения данной патологии.

Ключевые слова: дети, дошкольный возраст, хронический аденоидит, детоксикация, дренаж, антигомотоксические лекарственные средства, Мукоза композитум, Эуфорбиум композитум, Лимфомиозот.

Для цитирования: Санталова Г.В., Гасилина Е.С. Опыт лечения хронического аденоидита у детей дошкольного возраста // РМЖ. 2016. № 21. С. 1441–1445.

ABSTRACT

The treatment of chronic adenoiditis in preschool children

Santalova G.V., Gasilina E.S.

Samara State Medical University

Waldeyer's ring disorders rank first among pediatric ENT diseases. Nasal and pharyngeal mucosa is the most susceptible structure in chronic tonsillitis. Chronic inflammation of nasal and pharyngeal mucosa results in hearing loss, exacerbation of chronic otitis and sinusitis, developmental retardation, and functional disorders of various organs and systems. Detoxification and drainage should be included into the complex treatment of any chronic inflammation. Antihomotoxic agents meet these requirements.

Aim: to assess the efficacy of chronic adenoiditis treatment with antihomotoxic drugs and to summarize the experience with some of these agents (i.e., Mucosa compositum, Euphorbium compositum, Lymphomyosot) in preschool children.

Patients and methods: retrospective and prospective studies enrolled 80 children aged 4-6 years with moderate chronic adenoiditis who were subdivided into two groups. Study group received complex therapy including antihomotoxic drugs while controls received standard treatment.

Results: unfavorable outcomes were significantly less common in children who received antihomotoxic drugs than in children who received standard treatment. In addition, antihomotoxic drugs were effective in acute respiratory infections and reduced intoxication symptoms (by clinical outcomes).

Conclusions: complex homeopathic remedies Mucosa compositum, Lymphomyosot, and Euphorbium compositum demonstrated good tolerability and compatibility with the standard treatment for chronic adenoiditis. They can be considered as an alternative to the standard therapy for moderate chronic adenoiditis in pediatric otorhinolaryngology and might be recommended for this condition.

Key words: children, preschool years, chronic adenoiditis, detoxification, drainage, antihomotoxic drugs, Mucosa compositum, Euphorbium compositum, Lymphomyosot.

For citation: Santalova G.V., Gasilina E.S. The treatment of chronic adenoiditis in preschool children // RMJ. 2016. № 21. P. 1441–1445.

Введение

Неинфекционные заболевания имеют тенденцию к росту во всем мире [1]. Заболевания органов лимфоглоточного кольца занимают 1-е место по распространенности среди всех ЛОР-заболеваний в детской оториноларингологии. Для хронического аденоидита характерно затрудненное прохождение воздуха через нос за счет разрастания гипертрофированной ткани миндалин. При этом блокируется носовое дыхание, нарушается вентиляция, нормальная функция глотки, возникают застойные явления в носу и придаточных пазухах. Развивается хроническое воспаление слизистой оболочки носовой полости, скапливается вязкая слизь в просвете носа. Эти изменения приводят к гипоксии головного мозга и ухудшению общего состояния ребенка (упорный рефлекторный кашель по ночам, трудное пробуждение по утрам, не приносящий облегчения сон, головные боли). В процессе прогрессирования болезни лимфоидные миндалины постепенно полностью закрывают отверстия слуховых труб, в результате чего снижается слух, появляется тугоухость, обостряются хронические отиты и синуситы. Ребенок начинает отставать в развитии, плохо успевать в школе, появляется задержка развития речи [2–5].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что в возникновение хронического воспаления значимый вклад вносят токсины, как эндогенного, так и экзогенного происхождения, и, следовательно, необходима детоксикация органов и выведение токсинов, что обеспечит ауторегуляцию [6–9]. Столь же необходима и активация органов, отвечающих за дренаж, особенно если они вовлечены в воспалительный процесс, как это происходит со слизистыми оболочками при аденоидите [6, 10, 11]. У детей с хроническими аденоидитами, как правило, в анамнезе отмечаются частые эпизоды острой респираторной инфекции (ОРИ) [12, 13].

Подбирая патогенетическую терапию при хроническом течении воспаления, целесообразно учитывать ведущие изменения в организме ребенка. Так, для регенерации слизистых оболочек рекомендуется препарат Мукоза композитум, который способен корригировать функциональные, органические и дисбиотические нарушения во всех локусах слизистой оболочки, независимо от очага поражения [14, 15]. Для лечения детей с гиперплазией лимфоидной ткани показан универсальный дренажный препарат Лимфомиозот [14, 15], с целью восстановления слизистых оболочек носовой полости и купирования симптомов острого воспаления может применяться препарат Эуфорбиум композитум [14, 15].

Антигомотоксическая терапия отличается высокой клинической эффективностью, возможностью осуществления индивидуального подхода, практически полным отсутствием противопоказаний и побочных эффектов, устойчивостью и длительностью полученного эффекта, экологической целесообразностью, возможностью снижения дозы аллопатических препаратов, экономической целесообразностью [16]. Большинство из указанных аспектов антигомотоксического лечения полностью совпадают с требованиями к фармакологическим препаратам и методам терапии, используемым в педиатрии.

Учитывая рецидивирующий характер течения хронических аденоидитов, нельзя исключить снижение способности организма к ауторегуляции. Именно в таких ситуациях необходима терапия, базирующаяся на трех основных принципах гомотоксикологии: детоксикация, дренаж, иммуномодуляция [14–17].

Цель исследования: оценить эффективность лечения хронического аденоидита антигомотоксическими лекарственными средствами у детей дошкольного возраста.

Материал и методы исследования

Проводилось ретро- и проспективное исследование в условиях детской поликлиники № 1 г. Самары. Под наблюдением находились 80 детей в возрасте от 4-х до 6 лет с диагнозом «хронический аденоидит средней тяжести».

Продолжительность болезни составляла $2,0 \pm 0,6$ года.

Критериями включения пациентов в исследование были:

- диагноз «хронический аденоидит»;
- средняя тяжесть заболевания;
- отсутствие признаков других инфекционных заболеваний;
- завершенность случая (улучшение в результате лечения).

Пациенты наблюдались в 2-х группах.

I группа – дети, получавшие в составе комплексной терапии антигомотоксические лекарственные средства (АГЛС);

II группа – дети, получавшие стандартное лечение.

В анамнезе жизни детей обеих групп отмечены такие отягощающие факторы, как искусственное вскармливание, однообразное (в основном углеводистое) питание, диатезы (в основном аллергического типа), переохлаждения, аллергии.

Изучалась эффективность антигомотоксических лекарственных средств (АГЛС): Мукоза композитум, Лимфомиозот, Эуфорбиум композитум в комплексной терапии хронического аденоидита у детей по сравнению с эффективностью общепринятых методов терапии (местное лечение антимикробными и противовоспалительными препаратами в виде капель и спреев местно, антигистаминные препараты, физиотерапевтические процедуры) с учетом возможности развития осложнений.

Препарат Мукоза композитум назначался по 0,5 ампулы внутримышечно 2 раза в неделю в течение 5 нед. Препарат Эуфорбиум композитум С назначался в виде спрея, 1–2 впрыскивания 3–5 раз в день в периоды обострений и при ОРВИ. Препарат Лимфомиозот назначался внутрь по 6–8 капель, в 100 мл воды, 3 раза в день в течение 30 дней.

Основным критерием оценки эффективности терапии служили клинически значимые результаты лечения (клинические исходы – КИ). Выбор КИ основывался на оценке клинической картины болезни.

Исследуемые клинические исходы

- «Наличие затрудненного носового дыхания за счет заложенности и отделяемого из носа» (1)
- «Наличие ночного кашля» (2)
- «Наличие храпа во время ночного сна» (3)
- «Наличие заложенности в обоих ушах без потери слуха» (4)
- «Наличие длительного (до 2-х недель) субфебрилитета – $37,7^\circ\text{C}$ » (5)
- «Наличие частых острых респираторно-вирусных инфекций (каждые 2 мес.) с осложнениями в виде тугоухости» (6)
- «Наличие симптомов интоксикации (снижение аппетита, быстрая утомляемость и общая слабость, беспокойный сон)» (7)
- «Наличие гнойного отделяемого из носовых ходов во время ОРВИ» (8).

Подробнее КИ представлены в таблице 1.

Рассчитывались ключевые показатели вмешательства:

ЧИЛ – частота исходов в группе лечения. Рассчитывали по формуле $A/(A+B)$, где А – количество пациентов с

наличием изучаемого исхода, В – количество пациентов с отсутствием изучаемого исхода;

ЧИК – частота исходов в группе сравнения. Рассчитывали по формуле $C/(C+D)$, где С – количество пациентов с наличием изучаемого исхода, D – количество пациентов с отсутствием изучаемого исхода;

ОР – относительный риск (отношение рисков) – соотношение частоты изучаемых исходов среди больных, подвергавшихся воздействию лекарственного препарата. Рассчитывали по формуле **ЧИЛ /ЧИК**. Позволяет определять степень связи между воздействием лекарства и изучаемым исходом. При ПОП (повышение относительной пользы – относительное увеличение частоты благоприятных исходов в группе лечения по сравнению с контрольной группой; рассчитывается как $(ЧИЛ - ЧИК)/ЧИК$, приводится с 95% ДИ) $\geq 1,0$ – высокая вероятность исхода в результате лечения. При $ПОП < 1,0$ вероятность исхода снижается;

ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить определенным препаратом, чтобы получить (или предотвратить) изучаемый исход у одного больного. Рассчитывали по формуле $1/ЧИЛ - ЧИК$;

ДИ – доверительный интервал. Отражает ошибку выборки. 95% доверительный интервал показывает, что существует 95% вероятность того, что при повторном эксперименте получится первоначальная величина;

ОШ – отношение шансов. Показывает, во сколько раз вероятность изучаемого исхода в основной группе выше (или ниже), чем в группе сравнения. Рассчитывали по формуле $(A/B)/(C/D)$. $ОШ < 1$ соответствует низкой вероятности. $ОШ > 1$ соответствует высокой вероятности. $ОШ = 1$ означает такой же, как и в группе сравнения, результат.

Эффективность вмешательства оценивалась при помощи таблиц сопряженности [18–20] (см. табл. 1).

Таблица 1. Сводная таблица сопряженности. Количество больных с отрицательным и положительным результатом лечения в изучаемых группах

I группа (n=40)		II группа (n=40)	
-	+	-	+
Исход «Наличие затрудненного носового дыхания за счет заложенности и отделяемого из носа» (1)			
7	33	31	9
Исход «Наличие ночного кашля» (2)			
6	34	29	11
Исход «Наличие храпа во время ночного сна» (3)			
6	34	29	11
Исход «Наличие заложенности в обоих ушах без потери слуха» (4)			
4	36	21	19
Исход «Наличие длительного (до 2-х недель) субфебрилитета – 37,7 °С» (5)			
3	37	22	18
Исход «Наличие частых острых респираторно-вирусных инфекций (каждые 2 мес.) с осложнениями в виде туботита» (6)			
7	37	17	23
Исход «Наличие симптомов интоксикации (снижение аппетита, быстрая утомляемость и общая слабость, беспокойный сон)» (7)			
4	36	33	7
Исход «Наличие гнойного отделяемого из носовых ходов во время ОРВИ» (8)			
8	32	15	25

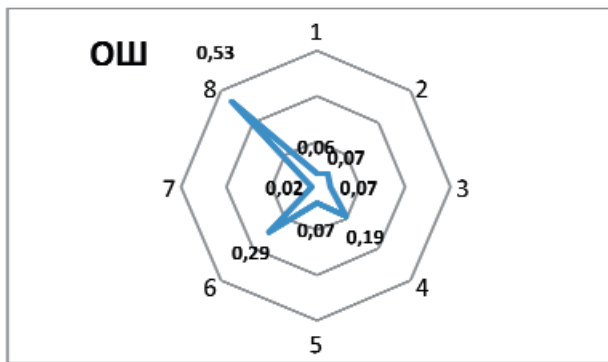
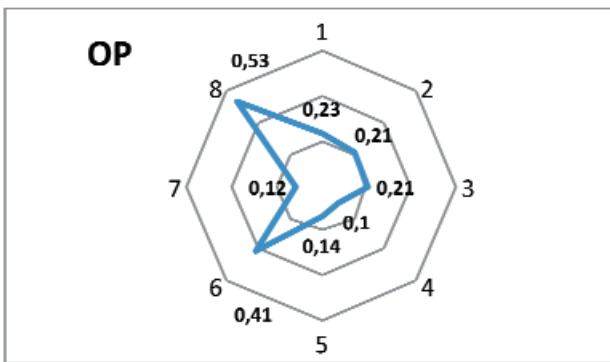
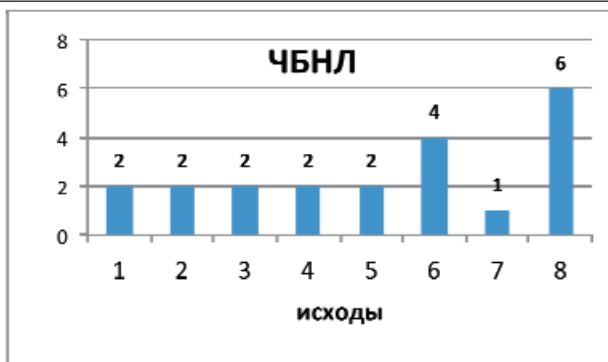
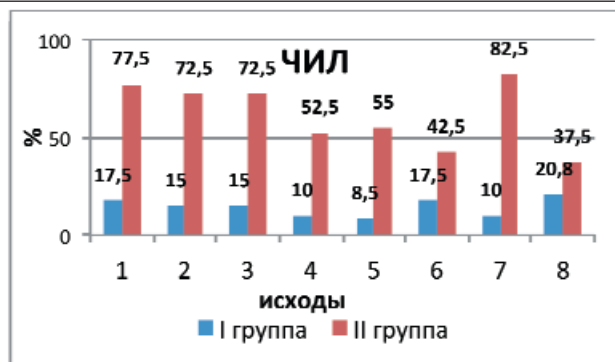


Рис. 1. Ключевые показатели оценки эффективности вмешательства в группе пациентов, получавших АГЛС (I), в сравнении с группой пациентов, получавших стандартную терапию (II)

Для объективизации оценки эффективности лечения использованы методологические стандарты доказательной медицины. Значимость различий связи двух признаков в группах обследуемых рассчитывалась непараметрическими методами с критерием χ^2 [18, 19, 20].

Результаты исследования и их обсуждение

Ключевые показатели вмешательства представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

Анализ исходов 1–5

По исходам 1–5 получены близкие по значимости результаты. Поэтому приводим групповой анализ эффективности АГЛС по данным исходам.

Как видно из приведенной таблицы и рисунка, у детей, получавших АГЛС, неблагоприятные исходы наблюдались достоверно реже, чем в группе пациентов, получавших стандартное лечение. Показатели ЧИЛ по всем КИ колебались в пределах от 8,5% до 17,5%, в то время как значения ЧИК находились в интервале 52,5–77,5%. Достоверность статистических различий подтверждается значениями критерия χ^2 и величиной p . Снижение абсолютного риска и соответствующее значение ЧБНЛ в исходах 1–5 равно 2 при ДИ 0–9, что означает, что у каждого 3-го больного при лечении АГЛС можно ожидать положительного результата лечения. Показатель ОР (0,10–0,23 при ДИ 0,03–0,44) показывает более низкую вероятность неблагоприятных исходов в основной группе пациентов, т. к. он значительно ниже единицы. ОШ 0,06–0,19 (ДИ 0,02–0,21; 0,06–0,51) достоверно ($p \leq 0,005$) показывает, что риск возникновения неблагоприятного исхода при лечении АГЛС уменьшается в различных КИ в 5–12 раз.

Таким образом, показана значимая эффективность АГЛС при ОРВИ у детей по КИ: «Наличие затрудненного носового дыхания за счет заложенности и отделяемого из носа» (1); «Наличие ночного кашля» (2); «Наличие храпа во время ночного сна» (3); «Наличие заложенности в обоих ушах без потери слуха» (4); «Наличие длительного (до 2-х недель) субфебрилитета – 37,7 °С» (5).

Анализ исхода 7

По исходу «Наличие симптомов интоксикации» (7) можно отметить самую высокую эффективность применения АГЛС. Положительный результат был получен в 90% случаев (10% – отрицательный). В группе сравнения только у 17,5% детей был получен положительный результат лечения ($\chi^2=39,4$; $p=0,0005$ – разность статистически достоверна).

Показатель ОР был значимо ниже единицы (0,12 при ДИ 0,04–0,29), что свидетельствовало о самой низкой вероятности развития неблагоприятного исхода при использовании этих препаратов. Значения показателя ОШ много ниже единицы (ОШ–0,02 при ДИ 0,01–0,10) свидетельствуют о том, что риск реализации интоксикационного синдрома при применении АГЛС уменьшается в 50 раз.

Число больных, которых необходимо лечить для того, чтобы предотвратить развитие одного неблагоприятного исхода, было равно 1 (ДИ 0–5), это означает, что благоприятный исход наблюдается у каждого второго больного, и свидетельствует о высокой эффективности АГЛС при данном заболевании. Обращают на себя внимание узкие границы ДИ показателя ЧБНЛ, что подтверждает высокую клиническую и статистическую значимость.

Высокая эффективность АГЛС в отношении интоксикационного синдрома обусловлена, по всей видимости, на-

Таблица 2. Ключевые показатели оценки эффективности вмешательства в группе пациентов, получавших АГЛС (I), в сравнении с группой пациентов, получавших стандартную терапию (II)

Группы сравнения	ЧИЛ (%) А/А+В	ЧИК (%) С/С+D	ОР (ДИ 95%) ЧИЛ/ЧИК	ЧБНЛ (ДИ 95%) 1/ЧИЛ –ЧИК	ОШ (ДИ 95%) (А/В)/(С/D)	χ^2	p
Исход «Наличие затрудненного носового дыхания за счет заложенности и отделяемого из носа» (1)							
Группы I и II	17,5	77,5	0,23 (0,11–0,44)	2 (1,7) (1–9)	0,06 (0,02–0,21)	26,5	0,0005
Исход «Наличие ночного кашля» (2)							
Группы I и II	15,0	72,5	0,21 (0,09–0,43)	2 (1,72) (1–9)	0,07 (0,02–0,23)	24,6	0,0005
Исход «Наличие храпа во время ночного сна» (3)							
Группы I и II	15,0	72,5	0,21 (0,09–0,43)	2 (1,72) (1–9)	0,07 (0,02–0,23)	24,6	0,0005
Исход «Наличие заложенности в обоих ушах без потери слуха» (4)							
Группы I и II	10,0	52,5	0,10 (0,03–0,37)	2 (2,35) (0,5–7)	0,19 (0,06–0,51)	14,9	0,0007
Исход «Наличие длительного (до 2-х недель) субфебрилитета – 37,7 °С» (5)							
Группы I и II	8,5	55,0	0,14 (0,03–0,41)	2 (2,13) (0–8)	0,07 (0,01–0,28)	18,9	0,0005
Исход «Наличие частых острых респираторно-вирусных инфекций (каждые 2 мес.) с осложнениями в виде туботита» (6)							
Группы I и II	17,5	42,5	0,41 (0,17–0,92)	4 (4,0) (2–8)	0,29 (0,09–0,89)	4,82	0,03
Исход «Наличие симптомов интоксикации (снижение аппетита, быстрая утомляемость и общая слабость, беспокойный сон)» (7)							
Группы I и II	10,0	82,5	0,12 (0,04–0,29)	1 (1,4) (0–5)	0,02 (0,01–0,10)	39,4	0,0005
Исход «Наличие гнойного отделяемого из носовых ходов во время ОРВИ» (8)							
Группы I и II	20,8	37,5	0,53 (0,23–1,18)	6 (5,56) (4–13)	0,42 (0,14–1,26)	2,2	0,14

личиём в схеме препарата Лимфомиозот с выраженным дренажным механизмом.

Анализ исходов 6 и 8

Сравнение эффективности терапии АГЛС и стандартно-го лечения по КИ «Наличие частых ОРВИ с осложнениями в виде туботита» (6) и «Наличие гнойного отделяемого из носовых ходов во время ОРВИ» (8) показало, что в целом эффективность применения АГЛС по КИ6 и КИ8 ниже, чем при других КИ. Показатели ОР (0,41 при ДИ 0,17–0,92 для КИ6; 0,53 при ДИ 0,23–1,18 для КИ8) и ОШ (0,29 при ДИ 0,09–0,89 для КИ6; 0,42 при ДИ 0,14–1,26 для КИ8) выше, чем при других исходах. То есть вероятность реализации гнойных осложнений при использовании АГЛС снижается только в 2,5–3,0 раза. Для предотвращения развития одного отрицательного исхода нужно лечить 4-х пациентов для КИ6 и 6 пациентов – для КИ8, что значимо больше, чем при других исходах.

Показано отсутствие значимых различий по ключевым показателям вмешательства ($\chi^2=4,82$ и $2,2$; $p=0,03$ и $0,14$ – разность статистически недостоверна).

Эффективность рассматриваемых схем лечения в отношении синдромов «наличие частых ОРВИ с осложнениями в виде туботита» и «наличие гнойного отделяемого из носовых ходов во время ОРВИ» можно оценить как равную, что, возможно, связано с отсутствием прямого противобактериального действия у рассматриваемых АГЛС.

Выводы

Данное исследование показало, что применение АГЛС совместно с общепринятой терапией хронических аденоидитов можно считать эффективным.

Использованные АГЛС (Мукоза композитум, Лимфомиозот, Эуфорбиум композитум) хорошо переносятся, не имели побочных реакций.

АГЛС в данном исследовании способствовали дезинтоксикации, что дает возможность не применять дополнительное лечение с этой целью.

Комплексные гомеопатические препараты Мукоза композитум, Лимфомиозот, Эуфорбиум композитум можно рассматривать как альтернативу стандартной терапии хронического аденоидита средней степени тяжести у детей и рекомендовать для лечения данной патологии.

Литература

1. Неинфекционные заболевания: докладная записка [Электронный ресурс]. <http://www.who.int/mediacentre/tactsheets/ts355/en/> (дата обращения: 06.11.2016).
2. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Хронический аденоидит у детей. Пособие для врачей. М., 2009. 53 с. [Karпова E.P., Tulupov D.A. Khronicheskij adenoidit u detej. Posobie dlya vrachej. M., 2009. 53 s. (in Russian)].
3. Маккаев Х.М. Хронический аденонозиллит у детей как проблема педиатрии и детской оториноларингологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение. 2002. С. 7–11 [Makkayev Kh.M. Khronicheskij adenotonzillit u detey kak

problema pediatrii i detskoj otorinolaringologii // Rossiyskiy vestnik perinatalogii i pediatrii. Prilozheniye. 2002. S. 7–11. (in Russian)].

4. Смит А., Лишайд Д. Детоксикация и дренаж // Биологическая медицина. 2016. № 2. С. 12–20 [Smit A., Lishayd D. Detoksikatsiya i drenazh // Biologicheskaya meditsina. 2016. № 2. S. 12–20 (in Russian)].
5. Пономарева Л.И. Формирование здоровья часто болеющих детей дошкольного и младшего школьного возраста с различными состояниями лимфоидной ткани носоглотки: дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2012. 138 с. [Ponomareva L.I. Formirovaniye zdorov'ya chasto boleyushhikh detej doshkol'nogo i mladshego shkol'nogo vozrasta s razlichnymi sostoyaniyami limfoidnoj tkani nosoglotki: dis. ... kand. med. nauk. Smolensk, 2012. 138 s. (in Russian)].
6. Долинина Л.Ю., Лесонина С.П. Значение детоксикационной (дренажной) терапии в лечении аллергических заболеваний у детей // Биологическая медицина. 2010. № 2. С. 55–58 [Dolinina L.YU., Lesonina S.P. Znacheniye detoksikatsionnoj (drenazhnoj) terapii v lechenii allergicheskikh zabolevanij u detej // Biologicheskaya meditsina. 2010. № 2. S. 55–58 (in Russian)].
7. Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И., Шишмарева Е.В. Элиминационная терапия в лечении аденоидита у детей с острым синуситом // Вестник оториноларингологии. 2004. № 4. С. 46–49 [Bogomil'skiy M.R., Garashhenko T.I., Shishmaryova E.V. Ehlminatsionnaya terapiya v lechenii adenoidita u detej s ostrym sinusitom // Vestnik otorinolaringologii. 2004. № 4. S. 46–49 (in Russian)].
8. Крутовская Н.Л. Элиминационная терапия при аллергическом аденоидите у детей // Вестник оториноларингологии. 2008. № 3. С. 32–34 [Krugovskaya N.L. Ehlminatsionnaya terapiya pri allergicheskom adenoidite u detej // Vestnik otorinolaringologii. 2008. № 3. S. 32–34. (in Russian)].
9. Крюков А.И. и др. Лечебно-диагностические критерии выбора метода лечения аденоидных вегетаций, как очаг хронической инфекции в детском возрасте // Вестник оториноларингологии. 2008. № 3. С. 29–31 [Kryukov A.I. i dr. Lechebno–diagnosticheskie kriterii vybora metoda lecheniya adenoidnykh vegetatsij, kak ochag khronicheskoy infektsii v detskom vozraste // Vestnik otorinolaringologii. 2008. № 3. S. 29–31 (in Russian)].
10. Ramadan H.H. Pediatric sinusitis: update // J. Otolaryngol. 2005. Vol. 34(suppl1). S 14–S17.
11. Alho O.P. Viral infections and susceptibility to recurrent sinusitis // Curr Allergy Asthma Rep. 2005. Vol. 5(6). P. 477–481.
12. Борзов Е.В. Аденоиды // Детская оториноларингология (в 2 томах) Т. 1. / под ред. Богомильского М.Р., Чистяковой В.Р. 2005. С. 296–298 [Borзов E.V. Adenoidy // Detskaya otorinolaringologiya (v 2 tomakh) T. 1. / pod red. Bogomil'skogo M.R., Chistyakovoј V.R. 2005. S. 296–298 (in Russian)].
13. Chonmaitree T., Revai K., Grady J.J. et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children // Clin. Infect. Dis. 2008. Vol. 46(6). P. 815–823.
14. Гохман Е. Патогенез и терапия инфекционных заболеваний с точки зрения гомотоксикологии // Homotoxin – Journal. 1980. Vol. 4. P. 84–91 [Gokhman E. Patogenez i terapiya infektsionnykh zabolevanij s tochki zreniya gomotoksikologii // Homotoxin – Journal. 1980. Vol. 4. P. 84–91 (in Russian)].
15. Коновалов В.Ю., Елагина И.Е. Гомеопатическая терапия ОРВИ у детей // Лечащий врач. 2001. № 10. С. 23–29 [Konovalov V.YU., Elagina I.E. Gomeopaticheskaya terapiya ORVI u detej // Lechashhij vrach. 2001. № 10. S. 23–29 (in Russian)].
16. Smit A., O'Byrne A., Van Brandt B. et al. The three pillars of antihomotoxic treatment. In: Smit A., O'Byrne A., Van Brandt B., Bianchi L., K sternmann K. Introduction to Bioregulatory Medicine. Stuttgart., Germany: Thieme; 2009. P. 149–143.
17. Бириессер Х., Клайн П., Вайзер М. Сравнительное исследование препарата Цель Т и селективного ингибитора ЦОГ–2 при остеопорозе коленного сустава // Биологическая медицина. 2016. № 2. С. 21–23 [Biriesser KH., Klyajin P., Vajzer M. Sravnitel'noe issledovanie preparata Tsel' T i selektivnogo ingibitora TSOG–2 pri osteoporozе kolennogo sustava // Biologicheskaya meditsina. 2016. № 2. S. 21–23. (in Russian)].
18. Хенеган К. Доказательная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 144 с. [KHenegan K. Dokazatel'naya meditsina. M.: GEHOTAR-Media, 2011. 144 s. (in Russian)].
19. Шпигель А.С., Грешнова З.А. Терапевтические эффекты Траумель С при лечении келоидных рубцов // Биологическая медицина. 2010. № 1. С. 30–37 [Shpigel' A.S., Greshnova Z.A. Terapevticheskie ehffekty Traumel' S pri lechenii keloidnykh rubtsov // Biologicheskaya meditsina. 2010. № 1. S. 30–37 (in Russian)].
20. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография. Изд. 2–е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 242 с. [Kotel'nikov G.P., Shpigel' A.S. Dokazatel'naya meditsina. Nauchno obosnovannaya meditsinskaya praktika. Dokazatel'naya meditsina. Nauchno obosnovannaya meditsinskaya praktika: monografiya. Izd. 2–e, pererab. i dop. M.: GEHOTAR-Media, 2012. 242 s. (in Russian)].



НАЦИОНАЛЬНАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГОВ



ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России»

II Всероссийский форум с международным участием

«МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ»

В рамках форума состоится заседание профильной комиссии
по специальности «Оториноларингология»

15–16 декабря 2016 года

г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

Участники: детские и взрослые оториноларингологи, аллергологи, пульмонологи, офтальмологи, неврологи, инфекционисты, клинические фармакологи, онкологи, челюстно-лицевые хирурги, терапевты, педиатры.

Основные тематические направления Форума:

- Современные методы диагностики и лечения заболеваний верхних дыхательных путей;
- Актуальные вопросы диагностики и лечения патологии уха;
- Новые технологии в оториноларингологии;
- Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии;
- Онкологические заболевания в области головы и шеи;
- Современные аспекты профилактики и лечения заболеваний ЛОР-органов у детей;
- Ринология;
- Отоневрология;
- Фониатрия.

Платиновый партнер



Золотые партнеры



Серебряный партнер



Технический организатор ООО «МЕДКОН»

Концепция комплексного подхода к диагностике и лечению больных с оториносинусогенными гнойно-воспалительными внутричерепными осложнениями в современных условиях

Член-корр. РАН Ю.К. Янов¹, к.м.н. А.А. Кривопапов¹, профессор А.Ю. Щербук², А.Н. Рубин², Н.А. Тузиков³

¹ФГБУ «СПбНИИ уха, горла, носа и речи» МЗ РФ

²ФГБОУ ВПО «СПбГУ»

³ГБУЗ «Городская поликлиника № 32»

РЕЗЮМЕ

Рост частоты оториносинусогенных гнойно-воспалительных внутричерепных осложнений (ВЧО) в субъектах Российской Федерации, а также больничной летальности при данной патологии определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: выявление предоперационных и интраоперационных предикторов летальности у пациентов с оториносинусогенными гнойно-воспалительными ВЧО и оценка эффективности предложенного алгоритма оказания медицинской помощи больным данной категории.

Материал и методы: в исследование было включено 303 пациента (199 (65,68%) мужчин и 104 (34,32%) женщины) в возрасте от 15 до 85 лет (39,3±17,4 года в среднем), оперированных по поводу оториносинусогенных гнойно-воспалительных ВЧО на базе многопрофильных стационаров субъектов РФ за период 2000–2014 гг. Разработанный авторами алгоритм оказания медицинской помощи данной категории больных был использован в лечении 81 (26,7%) пациента. С целью выявления предикторов летальности были проанализированы различные предоперационные (демографические, социальные, организационные, лечебно-диагностические) и операционные факторы, а также проведена оценка эффективности предложенной концепции. Был выполнен анализ медико-организационной и клинической информации на всех уровнях оказания медицинской помощи больным с оториносинусогенными гнойно-воспалительными внутричерепными осложнениями: первичной медицинской помощи, специализированной и реабилитационной помощи.

Результаты: множественный логистический регрессионный анализ предикторов летальности больных с оториносинусогенными гнойно-воспалительными ВЧО показал именно на предоперационном этапе наибольшее количество факторов, влияющих на исход лечения, в т. ч. ошибок, повлекших удлинение предоперационного периода и увеличение риска неблагоприятного исхода. Практическое применение авторской концепции статистически достоверно снижало вероятность больничной летальности.

Вывод: разработка и применение алгоритма лечебно-диагностической помощи больным с оториносинусогенными гнойно-воспалительными ВЧО позволяют минимизировать многочисленные ошибки как в организации медицинской помощи, так и в лечебно-диагностическом процессе.

Ключевые слова: оториноларингологическая специализированная помощь, нейрохирургическая специализированная помощь, оториносинусогенные внутричерепные осложнения, алгоритм медицинской помощи.

Для цитирования: Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Щербук А.Ю. и др. Концепция комплексного подхода к диагностике и лечению больных с оториносинусогенными гнойно-воспалительными внутричерепными осложнениями в современных условиях // РМЖ. 2016. № 21. С. 1447–1455.

ABSTRACT

Complex approach to the diagnosis and treatment of otorhin sinusogenic pyoinflammatory intracranial complications: state-of-the-art

Yanov Yu.K.¹, Krivopalov A.A.¹, Shcherbuk A.Yu.², Rubin A.N.², Tuzikov N.A.³

¹ St. Petersburg Research Institution of Ear, Throat, Nose, and Speech

² St. Petersburg State University

³ City Outpatient Department No. 32, St. Petersburg

The importance of the study is determined by an increased rate of otorhin sinusogenic pyoinflammatory intracranial complications in Russia as well as by high hospital mortality from these conditions.

Aim: to identify preoperative and intraoperative lethality predictors in otorhin sinusogenic pyoinflammatory intracranial complications and to evaluate the efficacy of a novel care management algorithm.

Patients and methods: a total of 303 patients (199 men and 104 women, 65.68% vs. 34.32%) aged 15–85 (on average, 39.3±17.4 years) were included in the study. These patients underwent surgeries for otorhin sinusogenic pyoinflammatory intracranial complications in Russia between 2000 and 2014. The authors developed care management algorithm which was applied in 81 patients (26.7%). Both preoperative (demographic, social, organizational, treatment-and-diagnostic) and intraoperative factors were analyzed to identify lethality predictors. The efficacy of this approach was assessed as well. We analyzed medical organizational and clinical data on care management in otorhin sinusogenic pyoinflammatory intracranial complications at every level, i.e., primary health care, expert care, and rehabilitation.

Results: multiple logistic regression analysis of lethality predictors in otorhinosisinogenic pyoinflammatory intracranial complications revealed that it is pre-operative factors that affecting treatment outcomes. Among them are errors which resulted in long pre-op period and increased risk of unfavorable outcome. Authors' care management algorithm significantly reduced the risk of hospital mortality.

Conclusions: care management algorithm for otorhinosisinogenic pyoinflammatory intracranial complications minimizes numerous errors in medical care organization and treatment diagnostic process.

Key words: specialized ENT care, specialized neurosurgical care, otorhinosisinogenic intracranial complications, care management algorithm.

For citation: Yanov Yu.K., Krivopalov A.A., Shcherbuk A.Yu. et. al. Complex approach to the diagnosis and treatment of otorhinosisinogenic pyoinflammatory intracranial complications: state-of-the-art // RMJ. 2016. № 21. P. 1447–1455.

Введение

Устойчивая тенденция роста частоты оториносинусогенных гнойно-воспалительных ВЧО в субъектах Российской Федерации, а также больничной летальности при данной патологии определяет актуальность настоящего исследования [1, 2].

Цель исследования: выявление предоперационных и интраоперационных предикторов летальности у пациентов с оториносинусогенными гнойно-воспалительными ВЧО и оценка эффективности предложенного алгоритма оказания медицинской помощи больным данной категории.

Материал и методы

В исследование было включено 303 пациента (199 (65,68%) мужчин и 104 (34,32%) женщины) в возрасте от 15 до 85 лет ($39,3 \pm 17,4$ года в среднем), оперированных по поводу оториносинусогенных гнойно-воспалительных ВЧО на базе многопрофильных стационаров субъектов РФ за период 2000–2014 гг. К старшей возрастной группе (более 60 лет) был отнесен 41 (13,53%) пациент. Группу трудоспособного населения составили 180 (59,40%) пациентов. К возрастной группе до 24 лет отнесено 82 (27,06%) пациента. У 177 (58,42%) пациентов наблюдались отогенные ВЧО, у 100 (33,0%) – риносинусогенные, 26 (8,58%) пациентов оперированы по поводу ВЧО смешанного генеза. Острый характер инфекционного процесса имел место у 152 (50,16%) больных, хронический – у 139 (45,87%), сочетание острого и хронического процесса – у 12 (3,96%) больных. Сопутствующая патология в виде фоновых инфекций, неврологической, психоневрологической и соматической патологии выявлена у 233 (76,89%) пациентов. Подробная демографическая, этиологическая и клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Характеристика алгоритма оказания медицинской помощи пациентам с оториносинусогенными гнойно-воспалительными ВЧО представлена на рисунке 1. Настоящий алгоритм предназначен для улучшения дифференциальной диагностики изучаемой патологии на этапах организации медицинской помощи, улучшения качества лечебно-диагностической помощи на уровне многопрофильного специализированного стационара. В рамках настоящего исследования данный алгоритм послужил основой организации процесса лечения 81 (26,7%) пациента.

Выполнен анализ медико-организационной и клинической информации на всех уровнях оказания медицинской помощи больным с оториносинусогенными гнойно-воспалительными внутричерепными осложнениями: *первичной медицинской помощи, специализированной и реабилитационной помощи.*

На *первичном медико-санитарном* этапе помощь пациенту оказывалась в лечебно-профилактических учреждениях доврачебной и первичной медицинской помощи, во врачебных амбулаториях, участковых и районных поликлиниках врачами-терапевтами, врачами общей практики, врачами-специалистами, медицинскими сотрудниками линейных и специализированных бригад скорой медицинской помощи. В целях оптимизации диагностики изучаемой патологии на данном этапе основные дифференциальные симптомы заболевания объединены в 3 группы:

- I – оториноларингологические;
- II – неврологические;
- III – общеклинические.

Для постановки первичного диагноза оториносинусогенного гнойно-воспалительного ВЧО необходимо выявление у больного при обследовании одного и более критериев (симптомов) из каждой клинической группы (см. рис. 1). При тяжелом состоянии больного выполняли неотложные лечебные мероприятия, включающие обеспечение адекватной вентиляции легких и оксигенации, поддержание стабильной системной гемодинамики. При установленном первичном диагнозе осложненного течения инфекционно-воспалительного заболевания осуществляли раннее начало эмпирической антибактериальной терапии: болюсное внутривенное введение 500 мг левофлоксацина или 2 г цефтриаксона в комбинации с амикацином и метронидазолом.

На *специализированном этапе* помощь больным оказывали в стационарных условиях. При поступлении больного в участковый, районный или городской стационар оказывали экстренную лечебно-диагностическую помощь и осуществляли эвакуацию больного в многопрофильный стационар специализированного уровня. Транспортировку больного осуществляли наземным и санитарно-авиационным транспортом в сопровождении врача. В случаях проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также при нарушении сознания, больного сопровождал врач-реаниматолог для своевременной оценки изменения его состояния и проведения неотложных лечебных мероприятий. Медицинская бригада, осуществлявшая транспортировку больного в медицинскую организацию, предварительно оповещала ее персонал о поступлении больного с указанием предполагаемого времени его доставки.

При поступлении больного в многопрофильный стационар его общий осмотр незамедлительно осуществляли дежурный (ответственный) врач совместно с оториноларингологом и нейрохирургом, выполняли оториноларингологическое, неврологическое, лабораторное обследование, использовали лучевые методы диагностики. Для уточ-

Таблица 1. Результаты первичной индивидуальной оценки влияния предоперационных факторов на больничную летальность

Фактор (параметр)	Общее количество пациентов (%) (M±SD)	Количество выживших пациентов (%) (M±SD)	Количество умерших пациентов (%) (M±SD)	p ¹
Количество пациентов	303 (100)	257 (84,8)	46 (15,2)	
Социально-демографические факторы				
Возраст, лет	39,2±17,2	37,9±16,6	46,6±18,9	0,001
Мужчины	199 (65,7)	171(56,4)	28 (9,2)	0,456
Женщины	104 (34,3)	86 (28,4)	18 (5,9)	
Жители сельской местности	209 (69,0)	183 (60,4)	26 (8,6)	0,047
Расстояние от места жительства до стационара, км	156,5±205,2	158,1±205,6	147,9±204,5	0,756
Низкий уровень социальной защищенности	199 (65,7)	164 (54,1)	35 (11,6)	0,106
Асоциальный образ жизни	44 (14,5)	35 (11,5)	9 (3,0)	0,292
Клинические факторы				
Отогенные ВЧО	177 (58,4)	151 (49,8)	26 (8,6)	0,168
Риносинусогенные ВЧО	100 (33,0)	87 (28,7)	13 (4,3)	0,702
Сочетанные ВЧО	35 (11,6)	18 (5,9)	7 (2,3)	0,488
Полисинусит	83 (27,4)	74 (24,4)	9 (3,0)	0,619
Пансинусит	39 (12,9)	31(10,2)	8 (2,6)	0,196
Острый отит с перфорацией барабанной перепонки	33 (10,9)	27 (8,9)	6 (2,0)	0,352
Острый отит без перфорации барабанной перепонки	55 (18,2)	45 (14,9)	10 (3,3)	0,493
Холестеотома среднего уха	78 (25,7)	65 (21,5)	13 (4,3)	0,671
ЛОП-операции в анамнезе	80 (26,4)	66 (21,8)	14 (4,6)	0,501
Поражения головного мозга	232 (76,6)	205 (67,6)	27 (8,9)	0,440
Супратенториальные	158 (52,1)	138 (45,5)	20 (6,6)	0,469
Субтенториальные	39 (12,9)	38 (12,5)	1 (0,3)	0,526
Супрасубтенториальные	35 (11,6)	29 (9,6)	6 (2,0)	0,064
Распространение деструкции до твердой мозговой оболочки	233 (76,9)	198 (65,4)	35 (11,6)	0,887
Эпи- и субдуральные абсцессы	69 (22,8)	65 (21,5)	4 (1,3)	0,013
Энцефалит	61 (20,1)	45 (14,9)	16 (5,3)	0,014
Мозговые абсцессы	61 (20,1)	52 (17,2)	9 (3,0)	0,870
Кровоизлияние в головной мозг	10 (3,3)	4 (1,3)	6 (2,0)	<0,001
Синус-тромбоз	38 (12,5)	27 (8,9)	11 (3,6)	0,011
Множественное поражение головного мозга	77 (25,4)	57 (18,8)	20 (6,6)	0,002
Сочетанное поражение головного мозга	54 (17,8)	44 (14,5)	10 (3,3)	0,451
Глазничные осложнения	46 (15,2)	38 (12,5)	8 (2,6)	0,65
Локальные гнойные осложнения	205 (67,7)	170 (56,1)	35 (11,6)	0,184
Наличие очаговой мозговой симптоматики	23 (7,6)	19 (6,3)	4 (1,3)	0,759
Судорожный синдром	34 (11,2)	30 (9,9)	4 (1,3)	0,556
Длительность заболевания до первичного врачебного осмотра, дней	11,75±11,6	12,3±12,0	8,9±8,8	0,086
Длительность заболевания до поступления в стационар, дней	14,65±13,7	15,4±14,3	10,3±9,2	0,020
Сопутствующая и фоновая патология				
Заболевания ССС, ДС, ЗК, СД ²	103 (34,0)	72 (23,8)	31 (10,2)	0,951
Фоновые инфекции ³	106 (35,0)	96 (31,7)	10 (3,3)	0,041
Последствия нейротравмы ⁴	35 (11,6)	32 (10,6)	3 (1,0)	0,247
Психические расстройства ⁵	33 (10,9)	28 (9,2)	5 (1,7)	0,089
Организационные и лечебно-диагностические факторы				
Диспансеризация	69 (22,8)	65 (21,5)	4 (1,3)	0,479
Амбулаторное лечение у ЛОР-врача	99 (32,7)	94 (31,0)	4 (1,3)	0,001
Осмотр ЛОР-врача до госпитализации в специализированный стационар	134 (44,2)	121 (39,9)	13 (4,3)	0,018
Осмотр невролога до госпитализации в специализированный стационар	126 (41,6)	102 (33,7)	24 (7,9)	0,114
Госпитализация до поступления в специализированный стационар	165 (54,5)	139 (45,9)	26 (8,6)	0,760
Установление ЛОР-диагноза до госпитализации в специализированный стационар	145 (47,9)	125 (41,3)	20 (6,6)	0,519
Лечебно-диагностические ошибки до госпитализации в специализированный стационар ⁶	162 (53,5)	131 (43,3)	31 (10,2)	0,040
Стратификация риска, оценка исходной тяжести состояния				
Шкала SOFA [4]	3,0±2,9	2,14±2,0	7,8±3,6	<0,001
Шкала APACHE II [5]	8,8±7,4	6,8±6,1	19,7±8,3	<0,001
Применение лечебно-организационного алгоритма				
Применение алгоритма	81 (26,7)	77 (25,4)	4 (1,3)	0,003

¹ Критический уровень значимости для T-критерия Student или Mann – Whitney для количественных данных и критерия χ^2 Pearson для качественных данных. ² Заболевания сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, заболевания крови, сахарный диабет. ³ ОРВИ, гепатит, ВИЧ, туберкулез. ⁴ Анамнестические данные о закрытой черепно-мозговой травме, открытой черепно-мозговой травме. ⁵ Хронический алкоголизм, наркомания, когнитивные расстройства. ⁶ Ошибки диагноза, непрофильные госпитализация и медицинская эвакуация пациента.

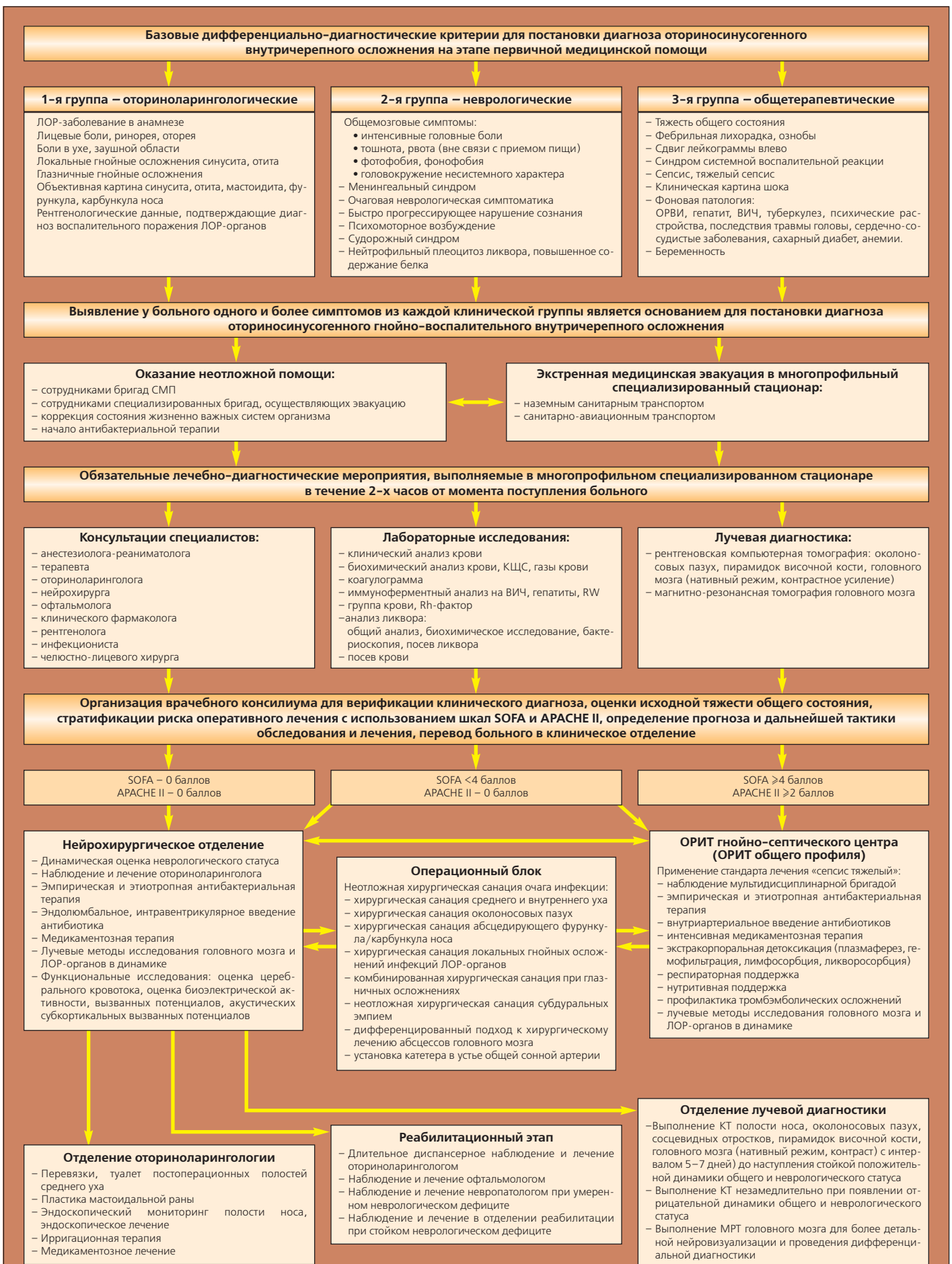


Рис. 1. Алгоритм оказания медицинской помощи больным с отогенными и риносинусогенными гнойно-воспалительными внутричерепными осложнениями

нения диагноза проводили экстренные консультации анестезиолога-реаниматолога, терапевта, офтальмолога, челюстно-лицевого хирурга, инфекциониста, рентгенолога, клинического фармаколога. Врачи-консультанты в рамках своей компетенции выполняли необходимый объем специальных диагностических исследований. По окончании первичного дифференциально-диагностического процесса проводили консилиум для верификации клинического диагноза. Диагностику синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) осуществляли на основании наличия у больного 2-х и более клинических признаков из следующих:

- повышение температуры тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или понижение $\leq 36^{\circ}\text{C}$;
- частота сердечных сокращений ≥ 90 в минуту;
- частота дыхания ≥ 20 в минуту;
- лейкоциты крови $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$ либо незрелые формы лейкоцитов $> 10\%$.

Выявление ССВР у больного с оториносинуогенным гнойно-воспалительным ВЧО считали основанием для постановки диагноза «сепсис». Тяжелый сепсис диагностировали, если у больного проявлялись клинические признаки органной дисфункции:

- нарушение сознания: оглушение, сопор, кома I-III степени;
- гипоксемия: $\text{PaO}_2 < 75$ мм рт.ст.;
- метаболический ацидоз ($\text{pH} < 7,3$), концентрация лактата венозной крови $> 2,2$ ммоль/л;
- снижение количества тромбоцитов на 25–50% ниже нормы.

Диагноз «синдром полиорганной дисфункции» устанавливали при наличии нарушений 2-х и более систем: центральной нервной системы (нарушение сознания), дыхательной ($\text{PaO}_2 < 70$ мм рт.ст. и необходимость ИВЛ), выделительной (олигурия, калий > 175 ммоль/л, натрий < 40 ммоль/л), а также при нарушении функции печени (билирубин > 34 мкмоль/л, АСТ, АЛТ в 2 раза выше нормы), при ДВС-синдроме. При артериальной гипотензии (среднее артериальное давление < 90 мм рт.ст.), не купируемой применением высокого темпа инфузионной терапии, диагностировали септический шок [3]. Оценку общей тяжести состояния больного, выраженность органных системных нарушений, прогноз заболевания и стратификацию риска предстоящей операции, а также отделение для дальнейшего лечения пациента определяли с использованием шкал интегральной оценки SOFA и APACHE II [4–5].

Для проведения предоперационной подготовки осуществляли перевод больного в нейрохирургическое отделение при отсутствии клинических признаков ССВР, а также при следующих значениях (в баллах) шкал количественной оценки общего состояния больного:

- SOFA – 0; APACHE II – 0;
- SOFA – 0; APACHE II – 2;
- SOFA < 4 ; APACHE II – 2.

Для проведения интенсивной терапии в предоперационном периоде (коррекция гемодинамических и водно-электролитных нарушений, проведение инфузионно-трансфузионной терапии, введение инотропов, вазопрессоров, респираторная поддержка, начало эмпирической антибактериальной терапии) больного переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) гнойно-септического центра или ОРИТ общего профиля при сле-

дующих значениях (в баллах) шкал количественной оценки общего состояния больного:

- SOFA < 4 ; APACHE II > 2 ;
- SOFA ≥ 4 .

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

- хирургическую санацию среднего и внутреннего уха: антростагмидотомия/радикальную операцию на ухе, обнажение твердой мозговой оболочки средней и задней черепных ямок, опорожнение экстрадуральных абсцессов, при тромбозе сигмовидного синуса – тромбэктомия, при распространенном тромбозе – комбинированное лечение с участием нейрохирурга;

- хирургическую санацию околоносовых пазух: пункцию и дренирование (при отсутствии признаков инфекционной деструкции по данным КТ), экстраназальные (радикальные) операции, эндоскопические эндоназальные операции, сочетанные операции (экстра + эндо + реконструкция внутриносовых структур), вскрытие и дренирование фурункула (карбункула) носа, хирургическую санацию локальных гнойных осложнений, комбинированные операции при глазничных осложнениях и мозговых абсцессах [1, 2];

- неотложную хирургическую санацию субдуральных абсцессов: наложение трепанационных отверстий (только при крайне тяжелом состоянии больного), костно-пластическую трепанацию черепа со вскрытием и дренированием эмпием;

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

Интенсивная терапия больного в ОРИТ сочетала в себе: протокол лечения сепсиса и рекомендации по ведению больных после нейрохирургических операций [3–6]. При этом основными компонентами интенсивной терапии были:

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

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

- пути введения антибиотиков: внутриартериальный (наиболее эффективный), внутривенный, эндолумбальный, интравентрикулярный;

- интенсивная медикаментозная терапия: антимадиаторная, метаболическая, дегидратационная, противосудо-

рожная, седативная, иммунозаместительная, коррекция нарушений гемостаза;

- экстракорпоральная детоксикация: плазмообмен, гемофильтрация, ликворосорбция;
- респираторная поддержка, нутритивная поддержка;
- КТ и МРТ головного мозга, височных костей, околоносовых пазух, выполняемые в плановом порядке при условии стабильного состояния больного 1 раз в 5-7 дней во время проведения антибактериальной терапии, а также в срочном порядке при ухудшении состояния.

Наблюдение за больным в послеоперационном периоде включало:

- динамическую оценку общего состояния и неврологического статуса;
- наблюдение оториноларинголога: перевязки, отомироскопия/отоэндоскопия, эндоскопический мониторинг полости носа с проведением эндоскопического лечения;
- антибактериальную терапию: **левофлоксацин** (например, Глево – препарат с доказанной клинической эквивалентностью оригинальному левофлоксацину) **по 500 мг в течение 10-14 дней**;
- медикаментозную терапию: вазоактивные препараты, бетагистин в дозе 16-24 мг 3 раза в сутки, интраназальные глюкокортикостероиды (мометазона фураат, флутиказона

пропионат) по 2 впрыскивания в каждый носовой ход 2 раза в сутки [1-2];

Реабилитационный этап для пациентов с оториносинусогенными гнойно-воспалительными ВЧО, нуждающихся в продолжении лечения, проводили в восстановительных-реабилитационных отделениях, а также в санаторно-курортных учреждениях [6].

Статистический анализ. В соответствии с поставленной целью были определены конечные точки исследования и построены две логистические регрессионные модели для выявления предоперационных и операционных предикторов летальности. В качестве предикторов больничной летальности были проанализированы предоперационные факторы (демографические, социальные, организационные, лечебно-диагностические), операционные параметры, а также алгоритм оказания медицинской помощи (табл. 1, 2). Множественный логистический регрессионный анализ провели по методике прямого пошагового включения (forward LR) каждого из отобранных параметров. Все из построенных логистических регрессионных моделей по результатам ROC-анализа отличались хорошей прогностической значимостью и согласовывались с реальными данными по критерию Hosmer – Lemeshow [7, 8].

Таблица 2. Результаты первичной индивидуальной оценки влияния на летальность операционных и специализированных лечебных факторов

Фактор (параметр)	Общее количество пациентов (%) (M±SD)	Количество выживших пациентов (%) (M±SD)	Количество умерших пациентов (%) (M±SD)	p ¹
Количество пациентов	303 (100)	257 (84,8)	46 (15,2)	
Хирургические факторы				
Количество операций на этапе лечения в специализированном стационаре:				
• 1 операция	165 (54,5)	146 (48,2)	19 (6,3)	0,131
• 2 операции	93 (30,7)	76 (25,1)	17 (5,6)	0,055
• более 2-х операций	45 (14,9)	35 (11,6)	10 (3,3)	0,325
ЛОП-операции	283 (93,4)	244 (80,5)	39 (12,9)	0,004
Экстраназальные (радикальные) операции	64 (21,1)	53 (17,5)	11 (3,6)	0,637
Функциональная эндоскопическая риносинусхирургия	33 (10,9)	29 (9,6)	4 (1,3)	0,837
Комбинированная (экстраназальная + эндоскопическая) хирургия околоносовых пазух	13 (4,3)	12 (4,0)	1 (0,3)	0,618
Обнажение твердой мозговой оболочки при ЛОР-операции	188 (62,0)	161 (53,1)	27 (8,9)	0,036
Поисковые пункции головного мозга	65 (21,5)	44 (14,5)	21 (6,9)	<0,001
Дренажирование мозговых абсцессов через ЛОР-доступы	78 (25,8)	72 (23,8)	6 (2,0)	0,068
Нейрохирургические операции	36 (11,9)	32 (10,6)	4 (1,3)	0,481
Удаление мозговых абсцессов нейрохирургическим доступом	44 (14,6)	38 (12,6)	6 (2,0)	0,035
Использование нейронавигации	28 (9,2)	26 (8,6)	2 (0,7)	0,219
Организационные и лечебно-диагностические факторы				
Применение антибиотиков на догоспитальном этапе	139 (45,8)	121 (39,9)	18 (5,9)	0,395
Длительность применения антибиотиков на догоспитальном этапе	2,3±3,7	2,4±3,9	1,5±2,7	0,126
Внутриартериальная инфузия антибиотиков	65 (21,5)	53 (17,5)	12 (4,0)	0,403
Длительность пребывания в ОРИТ	5,7±5,3	5,4±4,8	7,1±7,0	0,052
Длительность ИВЛ	2,5±2,4	1,8±1,7	6,0±5,8	<0,001
Лечебные ошибки на этапе специализированного стационара ²	164 (54,1)	142 (46,9)	22 (7,3)	0,469
Применение алгоритма оказания медицинской помощи				
Применение алгоритма	81 (26,7)	77 (25,4)	4 (1,3)	0,003

¹ Критический уровень значимости для T-критерия Student или Mann – Whitney для количественных данных и критерия χ^2 Pearson для качественных данных.

² Ошибки тактики, медикаментозной терапии, хирургического лечения.

Точный удар по инфекции

Антибактериальная терапия^{1,2}:

- синусита*
- бронхита**
- пневмонии***
- цистита, пиелонефрита****



Краткая инструкция по применению¹:

МНН: Левофлоксацин

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой 250 и 500 мг.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство - фторхинолон.

Код АТХ: J01MA12

Фармакологические свойства: Глево (левофлоксацин) – противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов.

Показания к применению: бактериальные инфекции, чувствительные к левофлоксацину, у взрослых: острый синусит; обострение хронического бронхита; внебольничная пневмония; неосложненные инфекции мочевыводящих путей; осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит); хронический бактериальный простатит; инфекции кожных покровов и мягких тканей; септицемия/бактеремия (связанные с указанными выше показаниями), инфекции брюшной полости; для комплексного лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

Способ применения и дозы: препарат принимают внутрь один или два раза в день. дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя.

Противопоказания: гиперчувствительность к левофлоксацину и другим фторхинолонам, эпилепсия, поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами, беременность, период лактации, детский и подростковый возраст (до 18 лет).

*Острый синусит – согласно инструкции

**Обострение хронического бронхита – согласно инструкции

***Внебольничная пневмония – согласно инструкции

****Цистит, пиелонефрит – согласно инструкции

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Глево.

2. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 3.

Под редакцией Козлова Р.С., Дехнича А.В. Смоленск. МАКМАХ, 2013, 480 с.


glenmark

ООО «Гленмарк Импэкс»
Россия, 115114, Москва, ул. Летниковская,
д.2, стр. 3, БЦ «Вивальди Плаза»
Тел./Факс 7 499 9510000,
www.glenmarkpharma.com, www.glenmark-pharma.ru

Информация для специалистов здравоохранения. Перед назначением Глево, пожалуйста, ознакомьтесь с полной медицинской инструкцией по применению препарата.

Результаты

Общая больничная летальность составила 15,2% (46 пациентов): 8,6% (26 пациентов) в группе отогенных ВЧО, 4,3% (13 пациентов) – в группе риносинусогенных ВЧО и 2,3% (7 пациентов) – при сочетании обеих нозологий. Среди выживших 257 пациентов инвалидизация наступила в 62 случаях (24,1%).

Предоперационными предикторами больничной летальности у больных с оториносинусогенными гнойно-воспалительными ВЧО по результатам множественного логистического регрессионного анализа являлись:

- глазничные риносинусогенные осложнения (целлюлит, абсцесс, флегмона), статистически значимо увеличивавшие вероятность больничной летальности в 4,4 раза ($p=0,045$);

- фоновые очаги инфекции (острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), гепатит, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), туберкулез), статистически значимо увеличивавшие вероятность больничной летальности в 3,2 раза ($p=0,040$);

- амбулаторное и стационарное лечение больных данной категории, проводимое до момента госпитализации в специализированный стационар, повлекшее за собой удлинение предоперационного периода и статистически значимо увеличивавшее вероятность больничной летальности в 4,4 раза ($p=0,024$);

- организационные и лечебно-диагностические ошибки до госпитализации в специализированный стационар, статистически значимо увеличивавшие вероятность больничной летальности в 4,6 раза ($p=0,004$);

- возрастание значения шкалы SOFA на каждый дополнительный балл при поступлении в специализированный стационар, статистически значимо увеличивавшее вероятность больничной летальности в 1,6 раза ($p < 0,001$);

- возрастание значения шкалы APACHE II на каждый дополнительный балл при поступлении в специализированный стационар, статистически значимо увеличивавшее вероятность больничной летальности в 1,1 раза ($p < 0,032$);

- применение при оказании медицинской помощи алгоритма ведения больных оториносинусогенными гнойно-воспалительными ВЧО, снижавшее вероятность больничной летальности в 0,243 раза ($p=0,047$) (см. табл. 1).

Статистически подтвержденными операционными предикторами больничной летальности на этапе лечения в специализированном многопрофильном стационаре по результатам множественного логистического регрессионного анализа стали:

- задержка поисковой (диагностической) пункции при абсцессах головного мозга, увеличивавшая вероятность больничной летальности в 5,2 раза ($p=0,004$);

- увеличение длительности ИВЛ на каждые дополнительные сутки, повышавшее вероятность летального исхода в 2,86 раза ($p < 0,001$);

- внутриартериальное введение антибиотиков, статистически значимо снижавшее вероятность больничной летальности в 0,29 раза ($p=0,042$);

- применение нейрохирургических доступов и современных методов нейронавигации в лечении мозговых абсцессов, снижавших вероятность больничной летальности в 0,713 и 0,083 раза соответственно ($p=0,006$);

- проведение антибактериальной терапии на госпитальном этапе, снижавшее вероятность больничной летальности в 0,794 раза ($p=0,005$);

- необоснованное увеличение времени консервативной антибактериальной терапии до санации очага инфекции, повышавшее вероятность летального исхода в 1,6 раза ($p=0,013$);

- применение при оказании медицинской помощи алгоритма ведения больных оториносинусогенными гнойно-воспалительными ВЧО, снижавшее вероятность больничной летальности в 0,146 раза ($p=0,013$) (см. табл. 2).

Заключительная индивидуальная оценка значимости каждого из выявленных предикторов летальности с применением анализа ROC-кривых показала высокую прогностическую ценность шкал SOFA и APACHE II для предоперационной стратификации риска ($p < 0,001$), а оценка длительности нахождения пациента на ИВЛ ($p < 0,001$) и выполнения диагностической пункции головного мозга ($p=0,002$) – для послеоперационной.

Обсуждение

Множественный логистический регрессионный анализ показал, что летальность больных с оториносинусогенными гнойно-воспалительными ВЧО главным образом обусловлена исходной тяжестью общего состояния, ССВР, тяжелым сепсисом, глубоким воспалительным поражением головного мозга (по шкалам SOFA, APACHE II), фоновыми инфекциями, сопутствующими локальными гнойными осложнениями [3–5].

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

Существенное влияние на рост вероятности неблагоприятного исхода оказывают многочисленные ошибки в оказании медицинской помощи пациентам с оториносинусогенными гнойно-воспалительными ВЧО, выражающиеся в неправильной организации медицинской помощи и лечебно-диагностического процесса.

Предложенный алгоритм оказания медицинской помощи больным данной категории предназначен для исполнения на всех уровнях оказания медицинской помощи: первичном, районном, городском, специализированном. Четкие дифференциально-диагностические критерии, заложенные в настоящий алгоритм, позволяют быстро установить первичный диагноз, являющийся основанием для экстренной медицинской эвакуации в многопрофильный специализированный стационар. Применение предложенного организационного и лечебно-диагностического протокола, основанного на использовании современных методов доказательной медицины, как на этапе медицинской эвакуации, так и на специализированном уровне позволило существенно повысить эффективность лечения пациентов с оториносинусогенными гнойно-воспалительными ВЧО, статистически значимо уменьшить численность инвалидизации и летальных исходов.

Вывод

Для успешного внедрения и эффективного применения разработанного организационного и лечебно-диагностического алгоритма, основанного на современных методах доказательной медицины, на всех уровнях оказания медицинской помощи при оториносинуозных гнойно-воспалительных внутричерепных осложнениях необходимо использовать периоперационные статистически достоверные предикторы инвалидизации и летальности пациентов.

Литература

1. Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Шаталов В.А. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика внутричерепных осложнений воспалительных заболеваний ЛОР-органов в условиях Восточно-Сибирского региона // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. 2016. Т. 175(1). С. 18–25 [Yanov YU.K., Krivopalov A.A., Shatalov V.A. i dr. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika vnutricherepnykh oslozhneniy vospalitel'nykh zabolovaniy LOR-organov v usloviyakh vostochno-sibirskogo regiona. Vestn. khir. im. I.I. Grekova. 2016. T. 175(1). S. 18–25 (in Russian)].

2. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Астащенко С.В. и др. Демографические и клинико-эпидемиологические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе // Рос. оторинолар. 2016. Т. 80 (1). С. 48–60 [Krivopalov A.A., Yanov YU.K., Astashchenko S.V., i dr. Demograficheskiye i kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti otogennykh vnutricherepnykh oslozhneniy na sovremennom etape // Ros otorinolar. 2016. T. 80 (1). S. 48–60 (in Russian)].

3. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство / под ред. Савельева В.С., Гельфанда Б.Р. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Медицинское информ. агентство. 2011 [Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lecheniye: prakticheskoye rukovodstvo. Pod red. Savel'yeva V.S., Gel'fanda B.R. 2-ye izd., dop. i pererab. M.: Meditsinskoye inform. agentstvo. 2011 (in Russian)].

4. Vincent J.-L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure // Intensive Care Medicine. 1996. T. 22(7). S. 707–710.

5. Waters M., Nightingale P., Edwards J.D. Apache II scores // Anaesthesia. 2007. T. 43(10). S. 896–897.

6. Практическая нейрохирургия (руководство для врачей) / под ред. Гайдара Б.В. СПб.: Гиппократ; 2002 [Prakticheskaya neyrokhirurgiya (rukovodstvo dlya vrachey) / pod red. Gaydara B.V. SPb.: Gippokrat, 2002 (in Russian)].

7. Смелов П.А. Методология статистического анализа деятельности системы здравоохранения Российской Федерации М.: МЭСИ; 2013 [Smelov P.A. Metodologiya statisticheskogo analiza deyatel'nosti sistemy zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii M.: MESI, 2013 (in Russian)].

8. Вирысов А.В., Трифонова Н.Ю., Шеховцов С.Ю. Применение SWOT-анализа при оценке организации медицинской помощи лицам пожилого возраста. М., 2013 [Viryasov A.V., Trifonova N.Yu., Shekhovtsov S.Yu. Primeneniye SWOT-analiza pri otsenke organizatsii meditsinskoy pomoshchi litsam pozhilogo vozrasta. M., 2013 (in Russian)].

Редкое осложнение тонзиллэктомии: подкожная эмфизема и пневмомедиастинум. Клиническое наблюдение

Профессор В.М. Свистушкин, профессор В.Е. Добротин, П.А. Кочетков, Л.С. Карапетян, Э.Е. Аветисян

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

В статье идет речь о случае подкожной эмфиземы после тонзиллэктомии (ТЭ). Пациентке, 29 лет, с жалобами на рецидивирующие ангины, на основе анамнеза, клинической и лабораторной картины был поставлен диагноз «хронический тонзиллит». Общее дооперационное обследование не выявило никакой иной патологии. Операция проводилась под эндотрахеальным наркозом. Спайки между небными миндалинами и окружающими тканями были умеренными, не наблюдалось эпизодов кашля, чихания или легочной вентиляции с положительным давлением. Через 5 ч после операции была отмечена припухлость левой щеки и подчелюстной области, при пальпации выявлена крепитация мягких тканей в этой области. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) показала наличие подкожной эмфиземы, обструкции дыхательных путей не обнаружено. Это состояние было диагностировано как подкожная эмфизема и пневмомедиастинум, применялись антибиотики в течение 5 дней. Считаем, что подкожная эмфизема была вызвана хирургическим, а не анестезиологическим фактором. Подкожная эмфизема постепенно регрессировала и исчезла на 7-е сут. Характерным симптомом является крепитация; воздух лучше всего виден на КТ. Для того чтобы избежать такого рода осложнений, необходимо выполнять тщательное и нетравматичное отделение небной миндалины от ее ниши. Последнюю надо удалять строго по границам псевдокапсулы. Если ее удаление сопровождается травматизацией более глубоких слоев мягких тканей, то это может привести к проникновению воздуха через стенки глотки к окологлоточным, заглоточным и превертебральным пространствам.

Ключевые слова: тонзиллэктомия, осложнения, подкожная эмфизема.

Для цитирования: Свистушкин В.М., Добротин В.Е., Кочетков П.А. и др. Редкое осложнение тонзиллэктомии: подкожная эмфизема и пневмомедиастинум. Клиническое наблюдение // РМЖ. 2016. № 21. С. 1455–1458.

ABSTRACT

Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum, rare complication of tonsillectomy (clinical case)

Svistushkin V.M., Dobrotin V.E., Kochetkov P.A., Karapetyan L.S., Avetisyan E.E.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper describes a patient who developed subcutaneous emphysema after tonsillectomy. 29-year-old woman complained of recurrent anginas. A diagnosis of chronic tonsillitis was made based on the complaints, clinical signs, and laboratory findings. Preoperative examination revealed no comorbidities. The surgery was performed under endotracheal anesthesia. Adhesions between palatine tonsils and surrounding tissues were mild. Unlike previously published similar cases, no cough, sneezing, or positive-pressure lung ventilation were observed. In 5 hours after the surgery, swelling of the left cheek and left submandibular region was revealed. Crepitus of soft tissues in this area was detected by palpation. Spiral computed tomography confirmed subcutaneous emphysema. No airway obstruction was discovered. Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum were diagnosed. Antibiotics (injections) were prescribed for 5 days. Subcutaneous emphysema assumed to associate with the surgery. Subcutaneous emphysema gradually regressed and disappeared by day 7. Crepitus is considered as a specific symptom of this condition while the air is better recognized by computed tomography. To prevent such complications, palatine tonsils should be carefully and non-traumatically separated from the niche. The niche should be removed strictly by the borders of pseudocapsule. The trauma of deep soft tissues can result in air penetration through the throat walls into the peripharyngeal, retropharyngeal, and prevertebral spaces.

Key words: tonsillectomy, complications, subcutaneous emphysema.

For citation: Svistushkin V.M., Dobrotin V.E., Kochetkov P.A. et al. Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum, rare complication of tonsillectomy (clinical case) // RMJ. 2016. № 21. P. 1455–1458.

Хронический тонзиллит (ХТ) остается весьма распространенной проблемой и в настоящее время [1], особенно если учесть, что основную группу болеющих ХТ составляют лица трудоспособного возраста [2]. В разных странах, по данным различных эпидемиологических исследований, этим заболеванием страдают от 4 до 15% населения, а среди всех заболеваний глотки ХТ составляет до 35% [1, 3]. Имеется тенденция к увеличению числа больных ХТ, причем самая высокая заболеваемость отмечается в возрастной группе 16–20 лет [3].

Тонзиллэктомия (ТЭ) – рутинная операция в практике оториноларинголога. И хотя эта операция считается весьма безопасной, тем не менее она связана с такими возможными осложнениями, как кровотечение, инфекции, отек языка, травма языкоглоточного нерва, сонной артерии. Весьма редкими осложнениями ТЭ являются подкожная эмфизема лица и шеи, пневмомедиастинум и пневмоторакс [4].

В литературе описано чуть более 30 случаев развития подкожной эмфиземы после ТЭ [5]. Подкожная эмфизема является потенциально опасным для жизни состоянием, т. к. может прогрессировать, препятствуя прохождению воздуха в верхних дыхательных путях, или распространиться в средостение, в результате чего отмечаются развитие пневмомедиастинума или пневмоторакса и угнетение кардиореспираторной функции [4]. По данным литературы, первый описанный случай подкожной эмфиземы лица и шеи после ТЭ относится к 1933 г. [6]. Подкожная эмфизема может развиваться либо в результате разности давления по обе стороны травмированной слизистой, либо при высвобождении газа тканями организма в замкнутой полости [7]. Эмфизема шеи и пневмомедиастинум обычно вызываются разрывом трахеобронхиального дерева или пищевода. Подкожная эмфизема характеризуется крепитацией и легко может быть обнаружена при рентгенологическом исследовании. Наличие пневмомедиастинума можно предположить, если наблюдаются такие симптомы, как одышка, дисфагия, боль в области груди и спины, цианоз и симптом Хаммана – крепитация, синхронная с сердечными сокращениями и слышимая лучше всего при повороте больного на левый бок [8].

Обзор литературы продемонстрировал, что показаниями для ТЭ являются частые ангины или развитие перитонзиллярных абсцессов в анамнезе.

Миндаликовая ниша ограничивается спереди небно-язычной мышцей, по бокам – небно-глоточной мышцей, а сверху – верхним констриктором глотки. В связи с этим возможной причиной развития подкожной эмфиземы после ТЭ может быть то, что мышечный слой, состоящий из верхнего сжимателя глотки, не доходит до верхнего полюса миндалины, в этом месте стенка глотки состоит из слизистой оболочки и апоневроза глотки (внутреннего и наружного). При ТЭ может быть поврежден наружный апоневроз. Таким образом во время операции создаются условия для проникновения воздуха (при глотании, кашле, рвоте) в парафарингеальное пространство через образовавшееся отверстие. По клетчатке сосудистого пучка эмфизема распространяется вниз по шее [9]. В литературе есть сообщения, что в глубине миндаликовой ниши верхний констриктор глотки создает путь через мягкие ткани шеи к парафарингеальным, заглоточным и превертебральным пространствам. При повреждении в этом месте воздух может проникнуть в средостение через глубокие шейные пространства и вызвать пневмомедиастинум. В некоторых



Рис. 1. Ротоглотка пациентки во время первичного осмотра

редких случаях воздух, который поступил из средостения, может затем спуститься в брюшную полость через диафрагмальное отверстие [10].

Клиническое наблюдение

Пациентка, 29 лет, поступила в ЛОР-клинику с жалобами на частые ангины, периодическую боль в глотке, храп. Из анамнеза было известно, что болеет в течение длительного времени, ангины отмечаются с детства, 3–4 раза в год. Проводились курсы консервативного лечения: промывание лакун миндалин растворами антисептиков, неоднократные курсы антибиотикотерапии без существенного эффекта. За последний год перенесла 3 ангины, последняя – в ноябре 2015 г., лечилась амбулаторно, была проведена антибактериальная терапия. Объективно при поступлении: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые оболочки – обычной окраски. Мягкое небо симметрично. Признаки Зака, Гизе, Преображенского – положительные. Небные миндалины увеличены (II–III степени), плотные, в лакунах казеозные массы (рис. 1). Регионарные лимфоузлы не увеличены, безболезненны. Остальные ЛОР-органы – без особенностей.

ТЭ была проведена под комбинированным эндотрахеальным наркозом, интубация выполнена через правую половину носа. Небные миндалины удалены холодным путем, отмечался выраженный рубцовый процесс, особенно слева. Гемостаз – при помощи биполярного коагулятора. В связи с кровотечением из верхнего полюса левой миндаликовой ниши небные дужки были прошиты. Объем кровотечения составил до 200 мл. Иных особенностей при проведении операции не было. Пациентка очнулась в операционной, переведена в палату. Жалобы на отечность, болезненность и ощущение давления в левой половине лица пациентка предъявила через 5 ч после операции.

Ни кашля, ни затруднения дыхания не отмечалось, акт глотания был болезненным, но полностью сохраненным. Физическое обследование выявило в левой половине лица отечность и крепитацию, которые простирались в подчелюстную, периорбитальную область на той же стороне, а также в область верхней части шеи (рис. 2). Покраснения в набухшей области не отмеча-



Рис. 2. Внешний вид пациентки на момент возникновения подкожной эмфиземы лица и шеи

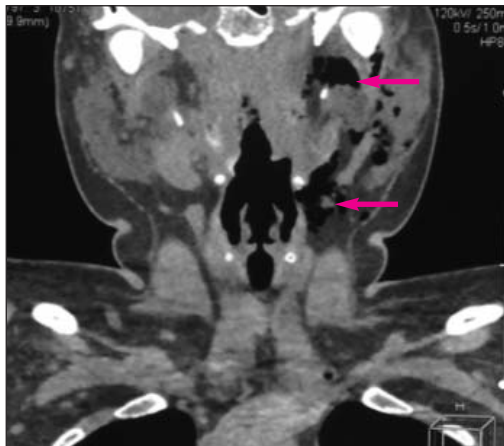


Рис. 3. МСКТ глотки, гортани и органов грудной клетки пациентки. Видны пузырьки воздуха в мягких тканях лица и шеи (указаны стрелкой)

лось. Осмотр глотки патологических находок не выявил. При непрямой ларингоскопии, передней и задней риноскопии патологических изменений не обнаружено. Температура тела – 36,7°C. В клиническом анализе крови: лейкоциты – $13,9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,12 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $271 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 128 г/л, гематокрит – 35,0%, нейтрофилы – 77,0%; АСЛО (антистрептолизин-О) – 359 МЕ/мл.

В тот же день пациентка была переведена из оториноларингологического отделения в отделение реанимации и интенсивной терапии для динамического наблюдения.

По данным УЗИ: в мягких тканях левой щеки, угла нижней челюсти слева и подчелюстной области на глубине 7 мм от поверхности кожи определяется воздух. Скопленный жидкости не выявлено.

Согласно данным МСКТ глотки, гортани и органов грудной клетки, подкожная эмфизема была распространена на левую щечную область, простиралась книзу в левую подчелюстную область, сторону левой орбиты, область околоушной железы, шеи и средостения. В заднем средостении по ходу пищевода и нисходящего отдела аорты определялись пузырьки воздуха (рис. 3).

Терапия включала меропенем 1 г 3 р./сут в/в капельно 5 дней, фамотидин 20 мг в/в капельно для гастропротекции, раствор Рингера, кетопрофен 2,0 в/м при боли. На фоне терапии была отмечена положительная динамика: разрешение подкожной эмфиземы (рис. 4), при фарингоскопии – миндаликовые ниши покрыты фибриновым налетом (рис. 5). Сохранялась небольшая болезненность при глотании.

Выводы

Таким образом, с учетом данных литературы и нашего наблюдения лечение пациентов с подкожной эмфиземой и пневмомедиастинумом включает регулярную оценку дыхательной функции и степени эмфиземы. Следует избегать любой ситуации, которая увеличивает давление в верхних дыхательных путях (кашель, рвота, произвольное напряжение мышц глотки и шеи) или активной физической деятельности. Рекомендуют постельный режим и седацию, ограничение приема пищи внутрь, а также купирование кашля и регуляция стула. Могут назначаться антибиотики широкого спектра действия. В некоторых случаях используют кислородную терапию для более быстрого разрешения подкожной эмфиземы [5, 11].

Мы предполагаем, что причиной подкожной эмфиземы была травма наружного апоневроза глотки в связи с выраженным спаечным процессом. Во время операции были обнаружены заметные спайки между миндалинами и миндаликовыми нишами, что сделало операцию более трудоемкой и травматичной.

Послеоперационные факторы, которые могут содействовать образованию эмфиземы, – рвота, кашель, констипация, когда воздух может пройти в межфасциальные пространства через поврежденную слизистую [12]. Другие возможные патогенетические механизмы включают разрыв трахеобронхиального дерева в любом месте [13], в результате чего об-

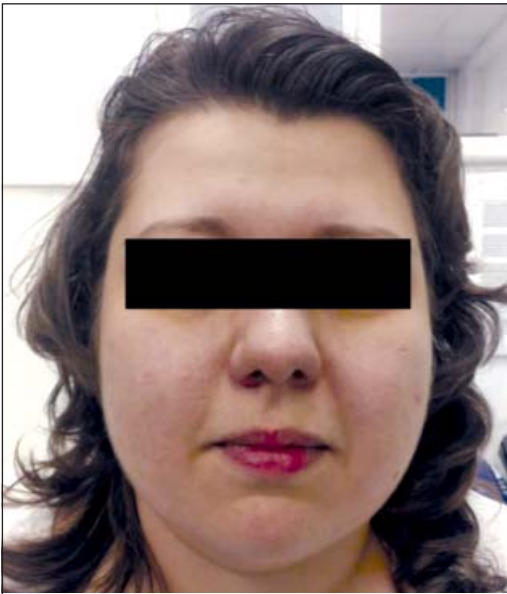


Рис. 4. Внешний вид пациентки на 7-е сут после операции (эмфизема разрешилась)

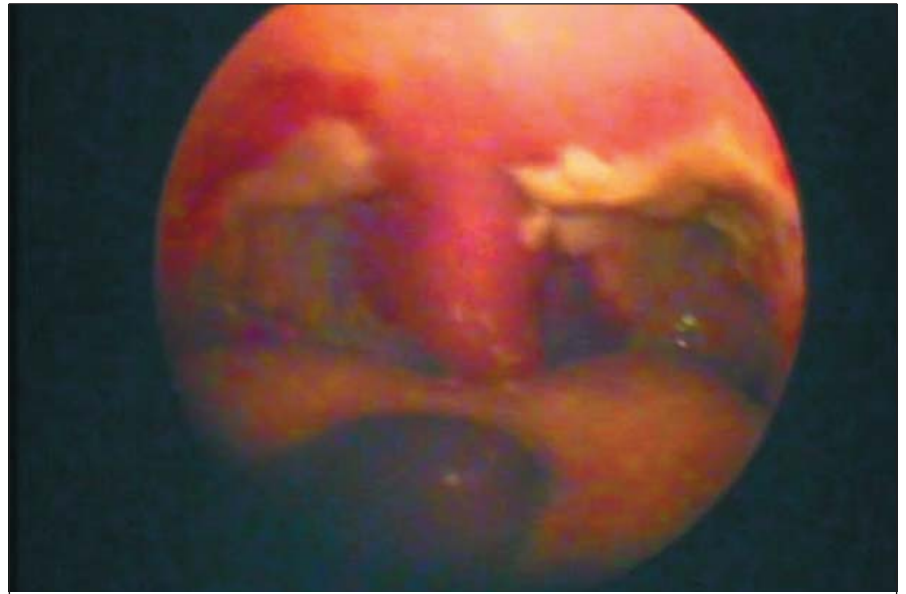


Рис. 5. Эндосонография ротоглотки пациентки на 7-е сут после операции (ниши равномерно покрыты фибринозным налетом)

разуется пневмомедиастинум, после чего воздух распространяется в цефалическом направлении, вторично приводя к подкожной эмфиземе шеи.

Дефект в трахеобронхиальном дереве может быть последствием существующей патологии: буллезно измененных альвеол, ларингоцеле. Дефект может возникнуть и вследствие травмирования ларинго-трахеальной слизистой во время интубации [14]. В нашем наблюдении подкожная эмфизема шеи, лица и пневмомедиастинум развились после плановой ТЭ. Подкожная эмфизема и пневмомедиастинум – редкие осложнения ТЭ. Механизм их образования до конца неясен, воздух, как полагают, проникает в ткани через щечно-глоточную фасцию [8].

При наличии в анамнезе паратонзиллярных абсцессов и/или многократных ангин следует учитывать большую вероятность возможного наличия спаечного процесса между небными миндалинами и миндаликовым ложем и чрезвычайно осторожно и тщательно отсекают небные миндалины от окружающих тканей. Это, скорее всего, уменьшит риск послеоперационного кровотечения, а также предотвратит развитие редких послеоперационных осложнений, таких как подкожная эмфизема и пневмомедиастинум.

Если при осмотре выявляется любая макроскопически очевидная травма слизистой в области ниши, то поврежденная слизистая может быть прошита для предотвращения вторичных бактериальных осложнений и развития подкожной эмфиземы или увеличения уже образовавшейся эмфиземы.

В большинстве случаев подкожная эмфизема и пневмомедиастинум разрешаются спонтанно. В литературе ни одного летального исхода не описано, у одного больного с таким же диагнозом была проведена трахеотомия [10], у 2-х – торакотомия [6, 11]. Тем не менее следует помнить, что подкожная эмфизема и пневмомедиастинум могут быть потенциально фатальными осложнениями.

Литература

1. Хамзалиева Р.Б. Динамические показатели хирургической активности при хроническом тонзиллите // Вестник оторинолар. 2007. № 2. С. 28–29 [Hamzalieva R.B. Dinamicheskie pokazateli hirurgicheskoy aktivnosti pri hronicheskom tonzillite // Vestnik otorinolar. 2007. № 2. S. 28–29 (in Russian)].
2. Арзамазов С.Г., Иванец И.В. Некоторые особенности течения хронического тонзиллита // Вестник оторинолар. 2011. № 1. С. 55–57 [Arzamazov S.G., Ivanec I.V. Nekotorye osobennosti techeniya hronicheskogo tonzillita // Vestnik otorinolar. 2011. № 1. S. 55–57 (in Russian)].
3. Овчинников А.Ю., Габедава В.А. Воспалительные заболевания ротоглотки. Современные представления об этиопатогенезе и адекватном лечении. http://medi.ru/doc/f42_bioparox_24.htm (дата обращения: 25.02.2016) [Ovchinnikov A.Ju., Gabadava V.A. Vospalitel'nye zaboolevaniya rotoglotki. Sovremennyye predstavleniya ob etiopatogeneze i adekvatnom lechenii. http://medi.ru/doc/f42_bioparox_24.htm (date of the application: 25.02.2016) (in Russian)].
4. Marioni G., Filippis C., Tregnaghi A., Gaio E., Staffieri A. Cervical emphysema and pneumomediastinum after tonsillectomy: It can happen // Otolaryngol Head Neck Surg. 2003. Vol. 128. P. 298–300. Doi: 10.1067/mhn.2003.25.
5. Panerari A.C., Soter A.C., Silva F.L. et al. Onset of subcutaneous emphysema and pneumomediastinum after tonsillectomy: a casereport // Braz. J. Otorhinolaryngol. 2005. Vol. 71. P. 94–96.
6. Stevenson R.S. Subcutaneous emphysema following tonsillectomy // The Journal of Laryngology & Otology. 1933. Vol. 48 (4). P. 260–261.
7. Podoshin L., Persico M., Fradis M. Posttonsillectomy emphysema // Ear, Nose and Throat Journal. 1979. Vol. 58 (1). P. 73–82.
8. Kim J.P., Park J.J., Kang H.S., Song M.S. Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum after tonsillectomy // Am J Otolaryngol. 2010. Vol. 31 (3). P. 212–215. Doi: 10.1016/j.amjoto.2009.02.004.
9. Мчедлидзе Т.П. Обширная подкожная эмфизема после тонзиллэктомии и аденотомии // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1983. № 4. С. 64–66 [Mchedlidze T.P. Obshirnaya podkozhnaja emfizema posle tonzillektomii i adenotomii // Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej. 1983. № 4. S. 64–66 (in Russian)].
10. Braverman I., Rosenmann E., Elidan E. Closed rhinolalia as a symptom of pneumomediastinum after tonsillectomy: a case report and literature review // Otolaryngol Head Neck Surg. 1997. Vol. 116. P. 551–553. Doi: 10.1016/S0194-5998(97)70310-3.
11. Kim J.P., Park J.J., Kang H.S., Song M.S. Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum after tonsillectomy // Am J Otolaryngol. 2010. Vol. 31 (3). P. 212–215. Doi: 10.1016/j.amjoto.2009.02.004.
12. Podoshin L., Persico M., Fradis M. Posttonsillectomy emphysema // Ear, Nose and Throat Journal. 1979. Vol. 58 (1). P. 73–82.
13. Gillot C., Tombu S., Crestani V. et al. Subcutaneous emphysema and mediastinitis: unusual complications of tonsillectomy // B-ENT. 2005. Vol. 1 (4). P. 197–200.
14. Watters K.F., Lacy P.D., McConn Walsh R. Massive subcutaneous emphysema following routine endotracheal intubation // Journal of Laryngology and Otology. 2003. Vol. 117 (11). P. 899–901.

IX Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням

27–29 марта 2017 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Организаторы

- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальное научное общество инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Научная программа

- Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы
- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии: новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых:
 - инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта
 - вирусные гепатиты
 - ВИЧ-инфекция и ассоциированные заболевания
 - новые и возвращающиеся инфекции
 - инфекционные болезни центральной нервной системы
 - природно-очаговые инфекции
 - герпесвирусные инфекции
 - туберкулез
- Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема
- Лабораторная диагностика инфекционных болезней
- Противовирусная и антибактериальная терапия инфекционных болезней. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Реабилитация и диспансеризация инфекционных больных
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней
- Инновации в системе преподавания инфекционных болезней и эпидемиологии в высшей школе

Для участия в научной программе Конгресса необходимо до **1 февраля 2017 г.** направить в Оргкомитет заявку, заверенную руководителем учреждения и содержащую данные о форме участия, докладчике и название доклада. Члены Национального научного общества инфекционистов имеют преимущественное право участия в научной программе Конгресса.

Регистрационный взнос

Регистрационный взнос в размере 2360 руб. (включая НДС) должен быть оплачен **до 21 марта 2017 г.** Участники Конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют

право на публикацию тезисов, получение бэйджа участника и комплекта официальных материалов Конгресса (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.).

Для членов Национального научного общества инфекционистов регистрационный взнос составляет 1180 руб. (включая НДС).

Реквизиты для оплаты регистрационного взноса, регистрационная форма, а также условия участия представителей организаций представлены на сайте

www.congress-infection.ru

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 350 рублей (НДС не облагается) на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.congress-infection.ru **не позднее 10 февраля 2017 г.** (правила оформления тезисов размещены на сайте).

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Реквизиты для оплаты публикации тезисов представлены на сайте www.congress-infection.ru

Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте Конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо **до 1 марта 2017 г.** прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы (оформление см. на сайте www.congress-infection.ru).

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы Рэдиссон Славянская 27–29 марта 2017 г. Постеры размером 120 x 80 см должны быть выставлены авторами на стендах 27 марта с 10.00 до 14.00. Подведение итогов конкурса состоится 29 марта 2017 года.

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Усенко Денис Валериевич (научная программа, регистрационный взнос)

Тел./факс: (495) 518-4791; 672-1138; e-mail: congress-infection@yandex.ru

Макарова Татьяна Владимировна (участие компаний в выставке и научной программе)

Тел.: (495) 517-7055; тел./факс: 660-6004; e-mail: miv@mmr-agency.ru

Карпинская Елена Александровна (тезисы) Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru

Соловьева Татьяна Викторовна (бронирование гостиницы) Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru

Реклама

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ «Оториноларингология»

Журнал РМЖ «Оториноларингология» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по заболеваниям ЛОР-органов, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщения о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.regmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Во **введении** следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании **материала и методов** исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международного непатентованного наименования.

Необходимо изложить **результаты** исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различных полученных результатов.

При **обсуждении** результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравниваются с другими исследованиями в данной области.

Заключение и/или выводы работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке

оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в список литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на **книгу** следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.».

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

Вид документа (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Например:

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Например:

Белосу Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в кон- фликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: Электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточными для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписочной подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

10–13 апреля 2017 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ:
www.chelovekilekarstvo.ru

Предварительная
регистрация на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>
Регистрация во время проведе-
ния Конгресса – в холле первого
этажа Конгресс-центра.
Регистрация для лиц без оплаты
оргвзноса обязательна.



ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 15 января 2017 г.
- ◆ Полная информация по Конгрессу размещена на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНКУРСЫ
НАУЧНЫХ РАБОТ
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
И СТУДЕНЧЕСКИХ
НАУЧНЫХ РАБОТ

- ◆ В Конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени
- ◆ В Конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4-6 курсов медицинских и фармацевтических вузов
- ◆ В студенческих работах допускается один соавтор-студент



Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202, Тел./факс: +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru



Сиалор®

ПРОТАРГОЛ

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

- Антибактериальные свойства**
Протаргол проявляет бактерицидный эффект по отношению к наиболее частым возбудителям воспалительных процессов, таким как *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Moraxella spp.*
- Длительный срок годности**
Благодаря промышленному выпуску Сиалор® (протаргол)* хранится 2 года.
- Удобная форма**
Сиалор® (протаргол) представлен в двух формах выпуска: спрей и капли.



ТУ 9158-025-47509455-2013

Способ применения**



* в неразведенном виде
** инструкция по применению

www.sialor.ru



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