

# Эффективность бактериальных иммуностимуляторов в терапии и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов

К.м.н. А.А. Кривопапов, профессор С.В. Рязанцев, В.А. Шаталов, С.В. Шервашидзе

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ

## РЕЗЮМЕ

Первичная заболеваемость при очаговой инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов взрослого и детского населения, согласно статистической информации Минздрава России, не имеет тенденции к снижению. Основными причинами роста заболеваемости являются: неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ), являющимся причиной вторичных иммунодефицитных состояний и бактериальных инфекций ЛОР-органов, устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам, обусловленная генетическими механизмами, а также способностью патогенов к образованию биопленок.

**Цель исследования:** оценка терапевтической и профилактической эффективности препарата Исмиген® относительно длительности течения и тяжести обострения хронического риносинусита и хронического тонзиллофарингита в эпидемиологический по ОРВИ сезон.

**Материал и методы:** настоящее исследование является сравнительным, рандомизированным, проспективным, когортным. Все пациенты, соответствующие критериям включенные в исследование, были рандомизированы на 4 группы. В 1-й группе 20 пациентов с диагнозом «обострение хронического риносинусита (ХРС)» получали стандартную терапию + Исмиген®; во 2-й группе 30 пациентов с диагнозом «обострение хронического тонзиллофарингита (ХТФ)» получали стандартную терапию + Исмиген®; в 3-й группе 20 пациентов с диагнозом «обострение ХРС» получали только стандартную терапию; в 4-й группе 30 пациентов с диагнозом «обострение ХТФ» получали только стандартную терапию.

**Результаты:** препарат Исмиген® (таблетки подъязычные), включенный в стандартную терапию обострений ХРС и ХТФ, продемонстрировал высокую эффективность (в сравнении с группой контроля, получающей стандартное лечение), уменьшая продолжительность обострения и показывая более быструю положительную динамику клинической картины заболевания, которая устойчиво сохранялась в течение всего периода наблюдения. Профилактический эффект применения препарата Исмиген® заключается в статистически достоверном снижении количества, средней продолжительности и тяжести обострений ХРС/ХТФ и ОРВИ, а также продолжительности антибактериальной терапии в течение 6 мес. наблюдения.

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

**Для цитирования:** Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Эффективность бактериальных иммуностимуляторов в терапии и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов // РМЖ. 2017. № 11. С. 797–804.

## ABSTRACT

Efficacy of bacterial immunostimulants in the therapy and prevention of infectious and inflammatory diseases of the ENT organs

Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Shatalov V.A., Shervashidze S.V.

Saint-Petersburg Scientific and Research Institute of ear, throat, nose and speech

According to statistical information of the Ministry of Health of Russia, the primary morbidity rate in focal infectious-inflammatory pathology of ENT organs of adults and children has no tendency to decrease. The main causes of the morbidity rate growth are: unfavorable epidemiological situation in ARVI, which cause the secondary immunodeficiency states and bacterial infections of ENT organs, the resistance of microorganisms to antibacterial drugs, caused by genetic mechanisms, and the ability of pathogens to form biofilms.

**The aim of the study** was to evaluate the efficacy of the therapeutic and protective action of the drug Ismigen® on the duration of the exacerbation and the severity of exacerbation of chronic rhinosinusitis and chronic tonsillopharyngitis during the epidemiological season of acute respiratory viral infections.

**Material and methods.** The present study is comparative, randomized, prospective, cohort. All the patients who met the inclusion criteria and which were included into the study were randomized into 4 groups. Group 1: 20 patients with diagnosed exacerbation of chronic rhinosinusitis (CRS) received standard therapy + Ismigen®; Group 2: 30 patients with diagnosed exacerbation of chronic tonsillopharyngitis (CTPh) received standard therapy + Ismigen®; Group 3: 20 patients with diagnosed exacerbation of CRS received only standard therapy; Group 4: 30 patients with diagnosed acute CTPh received only standard therapy.

**Results.** The use of Ismigen® (sublingual tablets) included in the standard therapy of exacerbations of CRS and CTPh showed its effectiveness (in comparison with the control group receiving standard treatment) by shortening the duration of disease exacerbation and improving the dynamics of the clinical picture of the disease, which was stable throughout the observation period. The effectiveness of the protective action results in a statistically significant decrease in the number, average duration, severity of exacerbations of CRS/CTPh and/or ARVI and the duration of antibiotic therapy during the next 6-months period.

**Key words:** infectious-inflammatory diseases of the upper respiratory tract, complications, chronic rhinosinusitis, chronic tonsillopharyngitis, bacterial lysates, Ismigen®.

**For citation:** Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Shatalov V.A., Shervashidze S.V. Efficacy of bacterial immunostimulants in the therapy and prevention of infectious and inflammatory diseases of the ENT organs // RMJ. 2017. № 11. P. 797–804.

### Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, патология органов дыхания занимает 1-е (в ряде стран 2-е) место в структуре заболеваемости населения во всем мире. В нашей стране в общей структуре патологии органов дыхания заболевания верхних дыхательных путей составляют около 60% [1]. Согласно статистической информации Минздрава России, первичная заболеваемость при очаговой патологии ЛОР-органов взрослого и детского населения не имеет тенденции к снижению [2].

По данным главных специалистов-оториноларингологов 34 субъектов Российской Федерации, средняя частота встречаемости инфекционно-воспалительных заболеваний околоносовых пазух на койках круглосуточных стационаров составила 32,7%, глотки и гортани – 13,3%. В целом доля инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов в оториноларингологических отделениях составила 63,0%, а уровень госпитализации – 0,3 случая на 1000 населения [3].

Одной из причин роста инфекционной заболеваемости верхних дыхательных путей может служить неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ). Эпидемии гриппа и ОРВИ возникают ежегодно и поражают до 15% населения земного шара.

Вирусные инфекции верхних дыхательных путей являются причиной самого большого экономического ущерба из всех инфекционных заболеваний в мире. В Российской Федерации ежегодно регистрируется до 50 млн инфекционных заболеваний, из них до 90% – ОРВИ [3].

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

Развитие вторичного иммунодефицитного состояния – неотъемлемая часть клинической картины респираторной вирусной инфекции. На этом фоне возникает высокий риск реализации вирулентных свойств условно-патогенных микроорганизмов, персистирующих на слизистой верхних дыхательных путей, а также грибковой суперинфекции. Возникновение острого воспалительного процесса ЛОР-органов (острые формы и обострение хронических гнойных риносинуситов, острые средние отиты, острые формы и обострение хронического тонзиллофарингита), нижних дыхательных путей, ассоциированные с вирусной респираторной инфекцией, возникают с достаточно высокой частотой [5].

Постоянный рост устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам является одной из актуальных и нерешенных задач современной медицинской науки. Злободневность проблемы заключается в том, что после разработки нового антибактериального препарата неизменно возникает устойчивость к нему. Сегодня весь мир вступает в постантибиотическую эру, и это происходит повсеместно как в развитых, так и в развивающихся странах [6]. Значимость проблемы антибиотикорезистентности определяется также тем, что она затрагивает не только медицинскую область, но и общество в целом. Широкое распространение резистентных внутрибольничных патогенов, рост тяжелых и осложненных форм инфекционных забо-

леваний ведут не только к удорожанию стоимости лечения, но и росту больничной летальности. Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам служит одной из причин роста частоты отогенных и риносинусогенных гнойно-септических и внутричерепных осложнений в ЛОР-стационарах Российской Федерации. За период с 2009 по 2014 г., по данным главных специалистов-оториноларингологов регионов, зарегистрировано увеличение частоты встречаемости указанных осложнений у больных с риносинуситом на 0,35%, средним отитом – на 0,13%, с инфекциями глотки и гортани – на 1,31% [3].

Современные медико-биологические исследования доказывают способность большинства патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к образованию биопленок. «Биопленка» – термин, обобщающий формы существования микроорганизмов в сообществах. Биопленки, включающие множество видов микроорганизмов, составляют микроконсорциумы (смешанные биопленки) – это сложно устроенные комплексы с высокоорганизованной архитектурой и ультраструктурой, с высоким уровнем межклеточной коммуникации и горизонтальной передачей генов. Открытие биопленок стало фундаментальным научным достижением, которое заставляет менять традиционные подходы к терапии инфекционных заболеваний. По данным современной литературы, именно биопленки являются причиной рецидивирующего и хронического течения инфекционно-воспалительных процессов [7–8].

Одним из путей решения обозначенных проблем выступает клиническое применение иммуностимулирующих препаратов, обладающих способностью стимулировать системный (врожденный и приобретенный) иммунитет. Воздействуя на клеточное и гуморальное звенья иммунитета, эти препараты способствуют специфическому иммунному ответу, активируют факторы неспецифической защиты (лизоцим, муцин, лактоферрин, мукоцилиарный клиренс). Благодаря своему механизму действия иммуностимулирующие препараты снижают частоту острых респираторных инфекций и рецидивов хронических заболеваний, обеспечивают эрадикацию возбудителя, быстрое и полное выздоровление, уменьшают сроки и объем этиотропного медикаментозного лечения, а соответственно стоимость лечения, способствуют уменьшению антибиотикорезистентности [9].

Бактериальные лизаты – наиболее изученная и эффективная группа иммуностимулирующих препаратов. Первые результаты клинических исследований их применения были опубликованы на рубеже XIX–XX вв. Лизаты представляют смесь антигенов инактивированных бактерий – наиболее распространенных возбудителей инфекционных заболеваний. Чем более сохранена антигенная структура бактериальной клеточной стенки после процесса инактивации микроорганизмов в процессе производства препарата, тем большими иммуногенными и терапевтическими свойствами обладает препарат. Важнейшее значение в развитии клинической эффективности бактериального лизата имеет и путь введения препарата: сублингвальный – наиболее эффективен при лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей, при этом обеспечивается максимальная индукция гуморальных факторов иммунологической защиты, в т. ч. иммуноглобулина (Ig) A [10, 11].

Комбинированный иммуностимулирующий препарат Исмиген® (таблетки подъязычные) содержит микрочастицы, получаемые в результате механической деструкции бак-

терий, которые более эффективно подвергаются захвату дендритными клетками и обладают более высокой иммуногенностью по сравнению с химическими лизатами. В исследовании С. Czerkinsky et al. (2005–2011), La Mantia I. et al. (2007) и В. Morandi et al. (2011) доказано преимущество сублингвальной формы препарата, применяемого в целях стимуляции иммунитета респираторного тракта [12–16].

Препарат Исмиген® содержит комбинацию 13 штаммов 8 видов инактивированных бактерий: *Staphylococcus aureus* (6 млрд); *Streptococcus pyogenes* (6 млрд); *Streptococcus viridans* (6 млрд); *Klebsiella pneumoniae* (6 млрд); *Klebsiella ozenae* (6 млрд); *Haemophilus influenza* (6 млрд); *Moraxella catarrhalis* (6 млрд); *Streptococcus pneumoniae* (6 млрд, типы 1–3, 5, 8 и 47).

Исмиген способен действовать не только на уровне иммунной защиты слизистых оболочек благодаря увеличению выработки секреторного IgA (до 250%) и лизоцима в слюне, но также и на уровне всего организма благодаря увеличению числа иммунокомпетентных клеток и сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM в крови. Двойное воздействие на активацию иммунного ответа позволяет распространить действие препарата на всю слизистую верхних и нижних дыхательных путей, как было доказано в работе проф. Czerkinsky [17] (рис. 1).

Применение препарата Исмиген® (таблетки подъязычные) показано при острых и подострых инфекциях верхних и нижних дыхательных путей: бронхите, тонзиллите, фарингите, ларингите, рините, синусите, отите, включая осложнения после гриппа (лечение в составе комбинированной терапии), рецидивирующих инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, обострениях хронического бронхита (профилактика обострений).

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

**Цель исследования:** оценка терапевтического и профилактического действия препарата Исмиген® на длительность и тяжесть обострения хронического риносинусита (ХРС) и хронического тонзиллофарингита (ХТФ) в эпидемиологический по ОРВИ сезон.

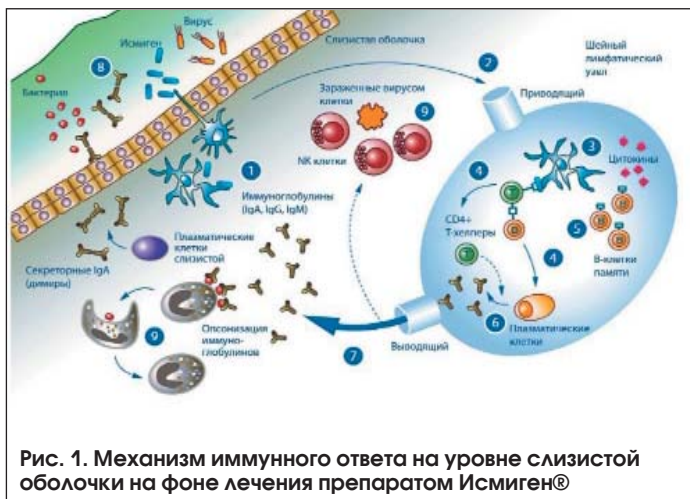


Рис. 1. Механизм иммунного ответа на уровне слизистой оболочки на фоне лечения препаратом Исмиген®

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Данное исследование является сравнительным, рандомизированным, проспективным, когортным, многоцентровым. Исследование было выполнено на базе кафедры болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова», зав. каф., проф. В.М. Свистушкин и соавт.; ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи», проф. С.В. Рязанцев и соавт. Все пациенты, соответствующие критериям включенные в исследование, были рандомизированы на 4 группы в соответствии с планом рандомизации: 40 человек с обострением ХРС, 60 человек с обострением ХТФ.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) установленный диагноз «обострение ХРС» или «обострение ХТФ»;
- 2) пациенты, страдающие рецидивирующим хроническим инфекционным риносинуситом или рецидивирующим хроническим инфекционным тонзиллофарингитом с числом рецидивов 3 раза и более в год;
- 3) длительность обострения заболевания не более 96 ч от момента появления первых симптомов.

Длительность периода наблюдения за больными составила 6 мес.

В исследовании приняли участие 100 пациентов (53 женщины, 47 мужчин) в возрасте от 15 лет до 81 года, которые были рандомизированы на группы исследования и группы контроля:

1-я группа (исследуемая) – 20 пациентов с диагнозом «обострение ХРС» получали стандартную терапию + препарат Исмиген®, 1 р./сут утром натощак курсом 30 таблеток по схеме: 3 курса по 10 дней с интервалом 20 дней между курсами;

2-я группа (исследуемая) – 30 пациентов с диагнозом «обострение ХТФ» получали стандартную терапию + препарат Исмиген®, 1 р./сут утром натощак курсом 30 таблеток по схеме: 3 курса по 10 дней с интервалом 20 дней между курсами;

3-я группа (контроль) – 20 пациентов с диагнозом «обострение ХРС» получали только стандартную терапию;

4-я группа (контроль) – 30 пациентов с диагнозом «обострение ХТФ» получали только стандартную терапию.

Стандартная терапия обострений ЛОР-заболеваний включала: амоксициллина клавуланат (амоксициллин 875 мг + клавулановая кислота 125 мг) по 1 таблетке 2 р./сут в течение 7 дней; при непереносимости бета-лактамовых антибиотиков в качестве стандартной терапии назначался азитромицин (таблетки) 500 мг, по 1 таблетке 1 р./сут в течение 3–5 дней. В стандартную терапию также включались симптоматические и патогенетические средства. При наличии показаний пациентам с ХРС проводилась пункция верхнечелюстной пазухи.

При оценке субъективных жалоб пациента использовалась визуально-аналоговая шкала от 0 до 10 баллов, где 0 баллов – отсутствие симптомов, 10 баллов – максимальная выраженность симптомов [18]. При оценке объемного локального статуса степень выраженности клинических симптомов оценивали в баллах (табл. 1–2). Полный перечень проводимых методов исследования представлен в таблице 3.

**Статистический анализ.** Первичными конечными точками исследования являлись частота, тяжесть и длительность

ность обострений ХРС/ХТФ и ОРВИ за период наблюдения. Вторичными конечными точками служили необходимость и продолжительность дополнительной антибактериальной терапии у пациентов с ХРС/ХТФ (при его обострении) и ОРВИ.

Каждая из указанных конечных точек получала индивидуальную и комплексную статистическую оценку в аспекте наличия, степени и направления влияния на них предиктора – лечения препаратом Исмиген®. Оценена скорость лечебного эффекта в парных группах методом статистической оценки динамики жалоб и клинической картины заболевания при объективном осмотре пациентов. С целью повышения объективности и комплексности оценки жалоб пациентов, клинической картины заболевания баллы каждого из критериев визуально-аналоговой и клинической шкал (см. табл. 1–2) на всех визитах пациента к врачу суммировались и оценивались.

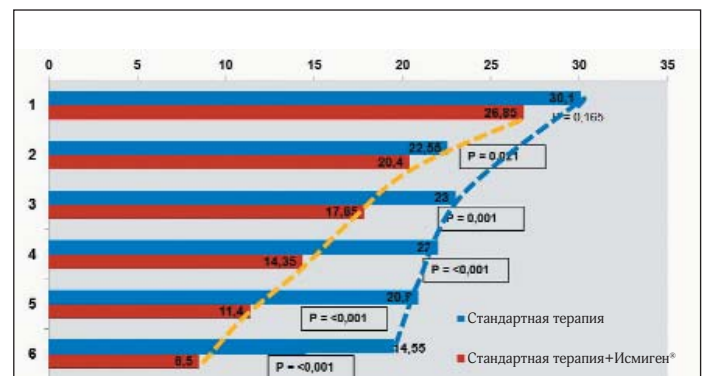
В качестве конечных точек и их предиктора рассматривались как категориальные (наличие или отсутствие изучаемого фактора/исхода), так и количественные (длительность обострений основного заболевания и ОРВИ, длительность дополнительной терапии лечения антибиотиками, сумма баллов визуально-аналоговой и клинической шкал) данные. Анализируемые параметры категориальных данных представлены в виде долей и частот от общего числа исследуемых (%), а количественных (непрерывных) данных – в виде групповых средних (M) и стандартного отклонения (SD).

**Таблица 1. Объективная оценка клинической картины пациентов с обострением ХРС**

Признак	Количество баллов			
	0	1	2	3
Характер носового дыхания	Свободное	Умеренно затруднено	Среднее затруднение	Выраженная обструкция
Характер носового секрета	Прозрачный	Слизистый	Слизисто-гнойный	Гнойный
Цвет слизистой полости носа	Бледно-розовый	Инъекция сосудов	Гиперемия	Яркая гиперемия
Выраженность отека слизистой	Нет	Слабый	Умеренный	Выраженный
Результаты рентгенологического исследования околоносовых пазух	Без нарушений пневматизации	Легкое утолщение слизистой оболочки	Утолщение слизистой оболочки с уровнем	Тотальное снижение пневматизации

Результаты множественного логистического регрессионного анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) реализации конечной точки в зависимости от факта приема препарата Исмиген®. ОШ выражает как степень, так и направление воздействия предиктора на вероятность реализации события. Так, если  $ОШ > 1$ , это значит, что наличие предиктора повышает вероятность развития события в количество раз, равное самому ОШ. Если же  $ОШ < 1$ , то наличие предиктора уменьшает вероятность развития события в соответствующее ОШ количество раз. Кроме того, в результатах множественной логистической регрессии приведены значения 95% доверительного интервала (95% ДИ) и критического уровня значимости (P) для ОШ.

Оценка скорости наступления лечебного эффекта в исследуемых группах пациентов выполнялась за счет сравнительной статистической оценки сумм баллов визуально-аналоговой и клинической шкал при последовательных 6 визитах пациентов к ЛОР-специалисту. Выявление различий между этапными наблюдениями в комплексе осуществлялось при помощи дисперсионного анализа для повторных измерений (One-way ANOVA) по типу простых плановых сравнений (Simple) относительно исходных показателей 1-го визита. Апостериорные попарные сравнения балльных показателей каждого из визитов (1–6-го) между собой (*post hoc* анализ) проводились по методу Bonferroni. Межгрупповое сравнение на уровне каждого из визитов проводилось с помощью U-критерия Mann – Whitney (рис. 2–5) [19]. При обработке данных использовался программный пакет SPSS 13,0 (SPSS Inc).



**Рис. 2. Сравнительная характеристика жалоб пациентов с ХРС по ВАШ. Ось X – градация баллов. Ось Y – номер визита к ЛОР-специалисту. Значение достигнутого уровня значимости (P) для U-критерия Mann – Whitney**

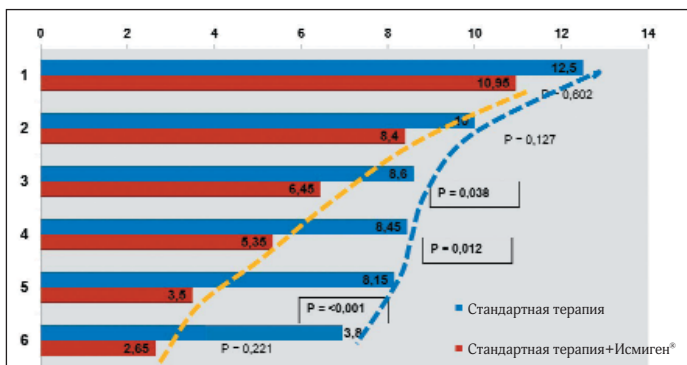
**Таблица 2. Объективная оценка клинической картины пациентов с обострением ХТФ**

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

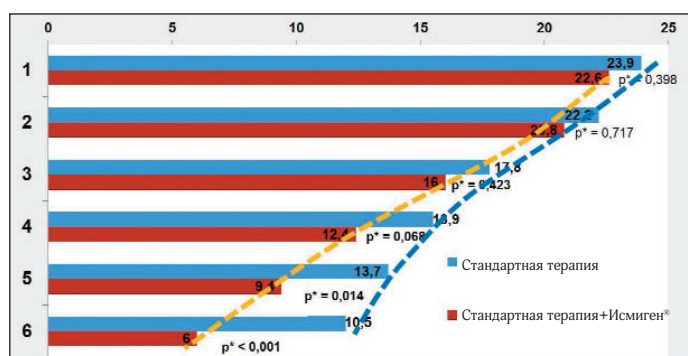
**Результаты исследований**

Все пациенты прошли обследование, лечение и наблюдение на протяжении 6 мес. в соответствии с протоколом, при удовлетворительной комплаентности.

Количество пациентов с легкими и среднетяжелыми формами обострения ХТФ в обеих группах сравнения было равным: статистические данные не различались в группе 1 (исследуемой) и группе 3 (контрольной) ( $p > 0,05$ ) (табл. 4). Результаты клинического анализа крови, выполненного пациентам, страдающим хроническим риносинуситом, до начала лечения и через 10/30 дней от начала лечения, демонстрировали выраженный клинический эффект в исследуемой группе (группа 1, получающая Исмиген®), проявляющийся снижением уровня лейкоцитов периферической крови ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 4). Сравнительный анализ результатов рентгенологических исследований (рентгенография и компьютерная томография околоносовых пазух) демонстрировал более выраженный клинический эффект в исследуемой группе (группа 1, получающая Исмиген®), проявившийся восстановлением пневматизации околоносовых пазух у 15 (75%) обследуемых. В контрольной группе (группа 3 – стандартное лечение) констатировано отсутствие положительной динамики по данным рентгенологических исследований у 14 (70%) пациентов ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 4).



**Рис. 3. Сравнительная характеристика клинических проявлений основного заболевания пациентов с ХРС. Ось X – градация баллов. Ось Y – номер визита к ЛОР-специалисту. Значение достигнутого уровня значимости (P) для U-критерия Mann – Whitney**



**Рис. 4. Сравнительная характеристика жалоб пациентов с ХТФ по ВАШ. Ось X – градация баллов. Ось Y – номер визита к ЛОР-специалисту. Значение достигнутого уровня значимости (P) для U-критерия Mann – Whitney**

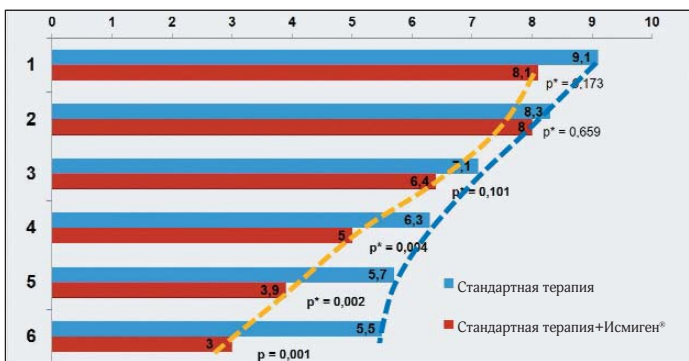
**Таблица 3. Обследования и сроки их проведения у пациентов с обострением ХРС и ХТФ**

Действия/визит	0	1	2	3	4	5	6
День исследования	1-й день	3–5-й день	10-й день	30-й день	90-й день	120/150-й день	180-й день
Демографические данные, анамнез	X	–	–	–	–	–	–
Физикальное обследование, термометрия	X	X	X	X	X	X	X
Сопутствующие заболевания и сопутствующее лечение	X	X	X	X	X	X	X
Риноскопия, отофарингоскопия	X	X	X	X	X	X	X
Зарегистрированные симптомы обострения	X	X	X	X	X	X	X
Рентгенологическое исследование или компьютерная томография околоносовых пазух (для пациентов с ХРС)	X	–	–	X – 30-й или 90-й день – по показаниям	–	–	–
Культуральное исследование мазков из глотки (для пациентов с ХТФ)	X	–	–	X – 30-й или 90-й день	–	–	–
Общий анализ крови	X	–	X – 10-й или 30-й день – по показаниям	–	–	–	–
Оценка количества всех эпизодов ОРВИ за прошедший период	X	–	–	X	X	X	X
Оценка продолжительности всех ОРВИ за прошедший период	X	–	–	X	X	X	X
Оценка тяжести респираторных заболеваний	X	X	X	X	X	X	X
Количество дней приема антибиотиков	–	X	X	X	X	X	X
Количество дней, пропущенных в учебном учреждении и на работе по болезни	–	X	X	X	X	X	X
Мониторинг нежелательных явлений	–	X	X	X	X	X	X
Оценка эффективности терапии	–	–	X	X	–	–	X

При первичном обращении, после рандомизации, количество пациентов с легкими, среднетяжелыми и тяжелыми формами обострения ХТФ в обеих группах сравнения было равным: статистические данные не различались в исследуемой группе 2 и контрольной группе 4 ( $p > 0,05$ ) (табл. 5). Длительность и эффективность лечения ХТФ, диагностированного при первичном обращении, оценивалась на 10-е сутки (визит 2). На фоне проводимой терапии была зафиксирована положительная динамика жалоб и клинической картины заболевания у пациентов в обеих группах сравнения. На 10-е сутки от начала лечения, учитывая клинические данные, обострение ХТФ у всех обследуемых пациентов ( $n=60$ ) было купировано. По течению заболевания (со слов пациента) была установлена длительность первичного обострения ХТФ в каждом конкретном клиническом случае. На основании этого были рассчитаны средние сроки длительности первичного обострения ХТФ в обеих группах: контрольная группа 4 (стандартное лечение) –  $6,16 \pm 1,54$  дня; исследуемая группа 2 (стандартное лечение + Исмиген®) –  $4,77 \pm 1,25$  дня.

Межгрупповые попарные сравнения балльных показателей на всех визитах выявили более быструю и равномерную положительную динамику в исследуемой группе 1 у пациентов, страдающих ХРС:

- согласно жалобам пациентов – начиная со 2-го визита;
- согласно клинической картине основного заболевания – начиная с 3-го визита (см. рис. 2, 3).



**Рис. 5. Сравнительная характеристика клинических проявлений основного заболевания пациентов с ХТФ. Ось X – градация баллов. Ось Y – номер визита к ЛОР-специалисту. Значение достигнутого уровня значимости (P) для U-критерия Манна – Уитней**

Межгрупповые попарные сравнения балльных показателей на всех визитах выявили более быструю и равномерную положительную динамику в исследуемой группе 2 у пациентов, страдающих ХТФ:

- согласно жалобам пациентов – начиная с 3-го визита;
- согласно клинической картине основного заболевания – начиная с 3-го визита (см. рис. 4, 5).

При оценке профилактического действия препарата Исмиген® были исследованы: среднее количество обострений ХРС/ХТФ и ОРВИ за период наблюдения, их средняя длительность и средняя продолжительность антибактериальной терапии, а также среднее количество дней, пропущенных на работе/учебе. Сравнительный анализ исследуемых параметров показал наиболее выраженный профилактический эффект в группах, получавших препарат Исмиген® (исследуемые группы 1 и 2). Разница значений всех исследуемых параметров, представленных в таблице 6, статистически достоверна.

Множественный логистический регрессионный анализ продемонстрировал следующее влияние лечения препаратом Исмиген® на конечные точки (табл. 7):

- снижение вероятности развития рецидивов ХРС/ХТФ и/или ОРВИ при назначении препарата ИСМИГЕН в 3,5 раза ( $P=0,032$ );
- снижение вероятности развития среднетяжелых и тяжелых форм обострений ХРС/ХТФ и/или ОРВИ при назначении препарата ИСМИГЕН в 7,0 раз ( $P=0,019$ );
- снижение вероятности потребности в дополнительной антибактериальной терапии рецидивов ХРС/ХТФ

**Таблица 5. Результаты первичной оценки тяжести обострения ХТФ в обеих группах сравнения**

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

**Таблица 4. Результаты первичной оценки тяжести обострения ХРС, лабораторных и инструментальных показателей в группах сравнения**

Параметр	Исследуемая группа 1	Контрольная группа 3	P( $\chi^2$ )
Общее количество пациентов	20 (100%)	20 (100%)	>0,05
Количество пациентов с легкими формами обострения ХРС	16 (80%)	16 (80%)	
Пациенты со среднетяжелыми формами обострения ХРС	4 (20%)	4 (20%)	
Уровень содержания лейкоцитов в периферической крови до начала лечения	$7,51 \pm 1,31 \cdot 10^9 / \text{л}$	$7,61 \pm 1,51 \cdot 10^9 / \text{л}$	>0,05
Уровень содержания лейкоцитов в периферической крови через 10/30 дней от начала лечения	$7,22 \pm 1,70 \cdot 10^9 / \text{л} \downarrow$	$7,82 \pm 2,54 \cdot 10^9 / \text{л} \uparrow$	
Количество пациентов, у которых достигнуто восстановление пневматизации околоносовых пазух	5 (25,0%)	15 (75,0%)	>0,05
Количество пациентов без положительной динамики	14 (70,0%)	4 (20,0%)	
Количество пациентов без динамики по данным рентгенологических исследований	1 (5,0%)	1 (5,0%)	

**Таблица 6. Результаты оценки профилактического эффекта препарата Исмиген® по количеству, длительности обострений ХТФ (ОРВИ), антибактериальной терапии и срокам временной нетрудоспособности**

Параметр	Исследуемая группа 2	Контрольная группа 4	P(U)*
Среднее количество обострений ХТФ и ОРВИ на 1 пациента. Мин.:макс.	0,2 (0,07) 0:1	1,07 (0,26) 0:4	0,013
Средняя продолжительность обострений, сут. Мин.:макс.	1,0 (0,38) 0:7	6,63 (1,45) 0:13	0,028
Средняя длительность антибактериальной терапии, сут. Мин.:макс.	0,8 (0,38) 0 : 7	6,23 (1,4) 0 : 12	0,013
Средняя продолжительность временной нетрудоспособности, сут. Мин.:макс.	1,2 (0,47) 0:8	6,9 (2,10) 2:18	0,013

\* Значение достигнутого уровня значимости (P) для U-критерия Mann – Whitney

и/или ОРВИ при назначении препарата Исмиген® в 6,88 раз (P=0,007).

Нежелательных реакций при использовании препарата Исмиген® в ходе проведенного исследования не зафиксировано.

#### Выводы

Препарат Исмиген®, включенный в стандартную терапию обострений ХРС и ХТФ, продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность. В группе, получавшей Исмиген® (по сравнению с группой контроля, получавшей стандартное лечение), отмечалось снижение продолжительности обострений и более быстрая положительная динамика клинической картины заболевания в течение всего периода наблюдения.




Профилактический эффект в группах пациентов, получающих препарат Исмиген®, заключается в статистически достоверном (в сравнении с группой контроля, получающей стандартное лечение) снижении количества, средней продолжительности, тяжести обострений ХРС/ХТФ и ОРВИ, а также продолжительности антибактериальной терапии в течение 6 мес. наблюдения. Та же тенденция отмечается и в сроках временной нетрудоспособности и в количестве рабочих дней, пропущенных пациентами ввиду обострения ХРС/ХТФ и ОРВИ.

Результаты обработки клинического материала с использованием современных методов медицинской статистики позволили сделать вывод, что применение препарата Исмиген® достоверно понижает вероятность рецидивов обострения ХРС/ХТФ и ОРВИ, развития среднетяжелых и тяжелых форм заболевания, а также потребность в дополнительной антибактериальной терапии.

На основании проведенных исследований препарат Исмиген® может быть рекомендован для широкого клинического применения при острых и хронических воспалительных процессах ЛОР-органов на любой фазе развития заболевания, способствуя облегчению клинического течения респираторных инфекций, уменьшению частоты развития осложнений, обострений и хронизации патологического процесса. Препарат может применяться в сочетании со стандартным лечением. Для профилактики заболеваний показана монотерапия препаратом Исмиген®. Препарат



### Стимул к победе над респираторными и ЛОР-инфекциями

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



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

**Таблица 7. Результаты множественного логистического регрессионного анализа влияния лечения препаратом Исмиген® на конечные точки исследования в контрольных группах (не получавших Исмиген®)**

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

характеризуется высокой степенью безопасности, удобством применения для пациента (1 раз в день) и низкой частотой нежелательных явлений.

### Литература

1. Информационный бюллетень ВОЗ № 310 (июль 2015 г.). ВОЗ. Банк данных Глобальной обсерватории здравоохранения. [Informacionnyj bjulleten' VOZ № 310 (ijul' 2015 g.). VOZ. Bank dannyh Global'noj observatorii zdravooxranenija. (in Russian)]. Available at: <http://www.who.int/gho/database/ru/>.
2. Банк документов. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Bank dokumentov / Ministerstvo zdravooxranenija Rossijskoj Federacii. in Russian]. Available at: <http://old.rosminzdrav.ru/docs>.
3. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Астащенко С.В., Щербук А.Ю., Артюшкин С.А., Вахрушев С.Г. 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., Janov Ju.K., Astashhenko S.V., Shherbuk A.Ju.,

- Artjushkin S.A., Vahrushev S.G. i dr. Demographics, clinical features and epidemiology of the otogenic intracranial complications at the present stage // Ros otorinol. 2016. Т. 80(1). С. 48–60 (in Russian)].
4. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей: практ. рук-во по диагностике и лечению инфекций респираторного тракта; пер. с англ. М. – СПб.: БИНОМ – Невский диалект, 2000 [Bartlett Dzh. Infekcii dyhatel'nyh putej: prakt. ruk-vo po diagnostike i lecheniju infekcij respiratornogo trakta; per. s angl. M. – SPb.: BINOM – Nevskij dialekt, 2000 (in Russian)].
  5. Андреева И.В., Стецюк О.У. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы // Клинич. микробиол. антимикроб. химиотер. 2009. Т. 11(2). P. 143–151 [Andreeva I.V., Stecjuk O.U. Infekcii dyhatel'nyh putej: novyj vzgljad na starye problemy // Klinich. mikrobiol. Anntimikrob. himioter. 2009. T.11(2). S. 143–151 (in Russian)].
  6. Harper K., Armelagos G. The Changing Disease-Scape in the Third Epidemiological Transition // International J. of Environmental Research and Public Health. 2010. Vol. 7(2). P. 675–697.
  7. Лямин А.В., Боткин Е.А., Жестков А.В. Проблемы в медицине, связанные с бактериальными биопленками. 2012. Т. 14(4). С. 268–275 [Ljamin A.V., Botkin E.A., Zhestkov A.V. Problemy v medicine, svjazannye s bakterial'nymi bioplenkami. 2012. T. 14(4). S. 268–275 (in Russian)].
  8. Suh J.D., Cohen N.A., Palmer J.N. Biofilms in chronic rhinosinusitis // Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 2010. Vol. 18(1). P. 27–31.
  9. Волков А.Г., Трофименко С.Л. Клинические проявления вторичного иммунодефицита при заболеваниях ЛОР-органов. М., 2008 [Volkov A.G., Trofimenko S.L. Klinicheskie projavlenija vtorichnogo immunodeficyta pri zabolevanijah LOR-organov. M., 2008 (in Russian)].
  10. Kawakami K., Stevens D. Immunomodulators as promising therapeutic agents against infectious diseases // Trivandrum: Research Signpost. 2004.
  11. Steinman R. Dendritic cells: Understanding immunogenicity // European J. of Immunology. 2007. Vol. 37(S1). P. S53–S60.
  12. Holmgren J., Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines // Nature Medicine. 2005. Vol. 11(4s). P. S45–S53.
  13. Anju re F., Czerkinsky C. Immunit muqueuse et vaccination. Med Sci (Paris). 2007. Vol. 23(4). P. 371–378.
  14. Czerkinsky C., Holmgren J. (2010). Topical immunization strategies // Mucosal Immunol. 2010. Vol. 3(6). P. 545–555.
  15. Morandi B. et al. A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells // Immunol Lett. 2011. Vol. 138. P. 86–91.

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

## Влияние метаболического синдрома на формирование и клиническое течение бронхиальной астмы

Д.В. Петров

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ

### РЕЗЮМЕ

Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее часто встречающихся заболеваний органов дыхания у взрослого населения развитых стран. Несмотря на то что сама БА дает низкую общую смертность в популяции, проблема является актуальной, учитывая высокую распространенность заболевания и большие затраты здравоохранения на лечение таких пациентов. Рост заболеваемости БА связывают с ее многофакторностью. Исследования последних лет обнаруживают высокую частоту развития БА у пациентов, имеющих индекс массы тела (ИМТ) 30 и более. Метаболический синдром (МС) – одна из самых актуальных проблем современной медицины. Ключевым моментом, лежащим в основе и МС и БА, является хроническое персистирующее воспаление. В последние годы было опубликовано большое количество экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению влияния МС на развитие и прогрессирование патологии органов дыхания. В статье представлен обзор современных публикаций о патогенетических механизмах формирования и особенностях клинического течения БА при наличии у больных МС.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

**Для цитирования:** Петров Д.В. Влияние метаболического синдрома на формирование и клиническое течение бронхиальной астмы // ПМЖ. 2017. № 11. С. 804–807.