

Некоторые пути оптимизации антибактериальной терапии в оториноларингологии

Полякова Т.С., Лучихин Л.А.

ЛОР-кафедра лечебного факультета РГМУ,

Москва

Актуальность оптимизации антибактериальной терапии в оториноларингологии, как и в других специальностях, не вызывает сомнения. Выбор антимикробной терапии, вид применения (местно или системно), длительность курса лечения и частота повторения его является не стандартным, а «авторским» процессом как лечащего врача, так и больного. Нередко они являются приверженцами монотерапии, считая достаточным назначение только антибиотика. Но антибактериальная терапия должна предусматривать комплексное воздействие, по возможности, на все звенья патогенеза воспалительного процесса. Однако по многим нозологическим формам ЛОР-патологии отсутствуют формулярные алгоритмы обследования и лечения больного, регламентирующие выбор, длительность и последовательность назначения терапии. Таким образом, врачу необходимо составлять протокол лечения индивидуально, с учетом особенностей клинического течения заболевания у конкретного больного, его соматического статуса, наследственности и конституциональных особенностей.

Следует отметить широкое применение антимикробных препаратов больными и без назначения врача. При этом полностью отсутствует обоснованный выбор препарата, а нередко и вообще необходимость в антимикробной терапии. Например, при появлении ощущения заложенности носа, першения в глотке, кашля сам больной или мама заболевшего ребенка «назначают» антибиотик или более «легкий» сульфаниламидный препарат, отменяя его буквально через 1-2 дня с исчезновением жалоб у больного. Однако при рецидиве жалоб через неделю или несколько дней вновь применяют свою «отработанную» схему лечения. Таким образом, практически у всех пациентов с детского возраста растет количество принятых антимикробных препаратов, а это в свою очередь сопровождается развитием гомотоксикоза. Воздействие различных по происхождению химических веществ и метаболитов, вырабатываемых в ходе обменных процессов, вызывает ответные защитные реакции биологической системы, проявляющиеся в форме симптомов заболевания других органов и систем. Эти реакции определяются как «побочное» действие антимикробного препарата. Например, кохлео- или вестибулотоксические реакции, гепато- или

ренотоксические, гемотоксические, иммуно-супрессивные, диспептические нарушения и др. Основные побочные эффекты системной антибиотикотерапии проявляются в виде:

- а) иммуносупрессии, связанной с воздействием бактериальных токсинов, освобождающихся при разрушении бактерий;
- б) ингибирования биохимической активности кишечной микрофлоры;
- в) формирования резистентных по отношению к данному антибиотику штаммов;
- г) грезорбтивного действия антибиотиков, возможности развития побочных эффектов и аллергических реакций.

Это далеко не полный перечень нарушений, вызываемых нерациональным применением антимикробной терапии, однако достаточно убедительный, на наш взгляд, чтобы понять всю ответственность, которую берет на себя врач, составляя протокол лечения больного.

Итак, безобидных лекарств нет, даже среди антибиотиков, и рациональное назначение их обязательно предусматривает проведение мероприятий, снижающих токсическое действие при сохранении или усилении антимикробного эффекта. Следует помнить, что в настоящее время имеются лекарственные препараты, способные стимулировать защитные силы организма, оказывая регуляторный, противовоспалительный и дезинтоксикационный эффекты. Эти препараты должны, по нашему мнению, включаться в протокол антибактериальной терапии. Многолетние клинические наблюдения и анализ результатов лечения больных с острыми и хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов в клинике ЛОР-болезней лечебного факультета РГМУ позволяют, на наш взгляд, рекомендовать применение ряда препаратов в комплексе антибактериальной терапии.

Мы предлагаем ряд иммуномодулирующих препаратов, способных оказать реальное воздействие на иммунитет человека.

Препарат «Гепон» относится к группе иммуномодуляторов, повышает эффективность иммунной защиты от инфекций, лечения и профилактики оппортунистических инфекций, вызванных бактериями, вирусами или грибами. Активным компонентом гепона является синтетический тетрадекапептид формулы: Thr-Glu-Lys-Lys-Arg-Arg-Glu-Thr-Val-Glu-Arg-Lys-Glu.

Гепон обладает интерферон индуцирующей активностью, в широком диапазоне доз индуцирует синтез α - и β -интерферонов. Воздействие гепона на лимфоциты не вызывает поликлональной активации делений, активации CD 69 и поликлонального синтеза цитокинов. Влияние препарата на лимфоидные клетки состоит в индукции рецепторов к цитокинам (в частности, к интерлейкину - IL-2), выраженном усилении ответа на другие активационные сигналы. Гепон индуцирует выработку Т-клетками МИФ-цитокинов и L-селектинов, усиливающих активность гранулоцитов и вызывающих селективный хемотаксис макрофагов. Введение препарата внутрь вызывает нормализацию содержания CD4+-, CD8+-лимфоцитов, а также NK-клеток, повышает содержание активированных Т-лимфоцитов и

нейтрофильных гранулоцитов, усиливает продукцию Ig-антител к инфекционным агентам, актуальным для данных пациентов. В клинике Гепон применяли в дозе 0,002 г, разведенных ex tempore в 5 мл физиологического раствора, в виде ультразвукового орошения и кавитации аппаратом «Роса» полости носа и глотки у больных аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом, фарингомикозом, аденоидитом, паратонзиллитом. Орошение выполняли после предварительного туалета полости носа и глотки, удаления слизи с применением физиологического раствора, через день 3-5 раз. По показаниям курс лечения повторяли через 2-3 мес. Уже после первой процедуры у всех пациентов наблюдали улучшение клинической картины - улучшалось дыхание через нос, уменьшались зуд и выделения из носа, полипы сокращались, слизистая оболочка приобретала розовую окраску.

Анализ результатов лечения (более 100 пациентов) продемонстрировал стойкое положительное влияние Гепона на клиническое течение заболеваний, нормализацию биоциноза полости носа и глотки (достоверно снижалась степень обсеменения грибами, вирусами и бактериями) и показателей местного иммунитета, при полном отсутствии побочных реакций.

Иммуномакс - кислый пептидогликан с молекулярной массой 1000-40000 кД, представляет собой лиофилизированный порошок белого цвета для приготовления раствора для инъекций (200 ЕД Иммуномакса). Препарат относится к группе иммуномодуляторов, при его введении парентерально, внутрь или внутри-брюшинно активируются НК-клетки (их цитолитическая активность возрастает в 3 раза); циркулирующие моноциты через 2-4 ч после введения препарата начинают секретировать цитокины: IL-8, IL-1b, и фактор некроза опухоли; наблюдается активация нейтрофильных гранулоцитов. Одновременно отмечается усиление бактерицидных субстанций, изменяется активность 5'-нуклеотидазы, происходит образование антител против чужеродных антигенов, растворимых и корпускулярных.

Таким образом, иммуномакс, активируя различные звенья иммунохимических процессов в организме, усиливает его защиту от инфекций, вызванных вирусами или бактериями (стафилококки, хламидии, микоплазмы и др.) Для лечения проводится курс из 6 инъекций внутримышечно по 200 ЕД Иммуномакса, для коррекции ослабленного иммунитета - 3-6 инъекций в той же дозе на 1, 2, 3, 6, 8 и 10-е сутки, при этом действие его сохраняется в течение полугода. В течение последнего года в клинике успешно применяется препарат в лечении больных с паратонзиллитом, парафарингитом, осложненными формами гнойно-воспалительных заболеваний околоносовых пазух (27 пациентов). Непосредственные результаты демонстрируют выраженный противовоспалительный и антибактериальный эффект при включении в протокол лечения Иммуномакса, при этом ни в одном случае не возникла необходимость смены антибиотика или введения дополнительных антибактериальных препаратов, что безусловно несет в себе фармакоэкономический эффект.

Из числа иммуномодуляторов животного происхождения находит применение препарат

дезоксирибо-нуклеиновой кислоты «Деринат». Иммуномодулирующий эффект дерината обусловлен его способностью стимулировать В-звено лимфоцитов, активизировать Т-хелперы и клетки моноцитарно-макрофагальной системы. Активация клеточного иммунитета деринатом повышает способность естественных киллеров воздействовать на клетки, пораженные вирусами, хламидиями, золотистым стафилококком, кишечной палочкой и др. Деринат способствует удалению из организма свободных радикалов, снижает чувствительность клеток к повреждающему действию химиотерапевтических препаратов, обладает репаративными и регенеративными свойствами. Препарат находит применение в онкологии, кардиологии, гастроэнтерологии, гинекологии и др. В клинической практике деринат успешно использован нами в виде внутримышечных инъекций при лечении больных с фурункулом носа, при упорном течении гнойно-воспалительных заболеваний глотки, уха, околоносовых пазух (1,5% - 5мл раствора на 2 мл 1 % раствора новокаина внутримышечно с интервалом 48 ч 3 раза); при суб- и атрофических процессах, а также для профилактики препарат применяли местно (капли в нос или аэрозоль).

Для повышения устойчивости организма к разнообразным патологическим воздействиям - инфекционным агентам, химическим и/или физическим факторам (интоксикация, радиация и т.д.), для потенцирования эффекта антибактериальной терапии и профилактики послеоперационных гнойных осложнений, наряду с сокращением послеоперационного восстановления качества жизни может быть использован препарат «Глутоксим». Его международное непатентованное название: бис (гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевая соль. Глутоксим представляет собой химически синтезированный гексапептид и является представителем нового класса лекарственных препаратов - тиопоэтинов, оказывающих модулирующее воздействие на внутриклеточные процессы тиолового обмена и играющих важную роль в регуляции метаболических процессов в клетках и тканях.

Среди иммунохимических эффектов глутоксима следует выделить стимулирующее действие препарата на каскадные механизмы фосфатной модификации основных белков сигналопередающих систем; инициацию систем цитокинов, в том числе эндогенной продукции ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли, интерферона, эритропоэтина, воспроизведение эффекта ИЛ-2 посредством индукции экспрессии его рецепторов. Таким образом, глутоксим относится к группе естественных метаболитов, что определяет особенности его метаболизма существующими клеточными ферментативными системами.

Все указанные препараты с учетом выраженной детоксикационной, иммуномодулирующей и метаболической активности включаются в протокол лечения также и больных с негнойной патологией внутреннего уха, таких как острая и внезапная нейросенсорная тугоухость, болезнь Меньера и вторичный кохлеовестибулярный неврит.

В последние годы для профилактики рецидивов воспалительных заболеваний ЛОР-

органов, а, следовательно, и уменьшения частоты применения антимикробных препаратов все более широко в амбулаторной и стационарной практике используется микробиологическая терапия в виде вакцинации. Вакцины бактериального происхождения содержат лизаты бактерий – наиболее частых возбудителей инфекционных процессов. Патогенные микроорганизмы разлагаются с помощью специальной методики лизиса, сохраняющей важнейшие антигенные детерминанты. Лизаты, входящие в состав таких вакцин, лишены патогенных свойств, но сохраняют антигенные, поэтому они способны в полной мере инициировать весь комплекс иммунных реакций как специфических, так и неспецифических.

Среди вакцин, содержащих лизаты бактерий, в нашей стране уже около 10 лет применяются **ИРС-19** (иммуномодулирующий респираторный спрей) и препарат **«Имудон»**. Механизм действия этих препаратов; связан с увеличением числа иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке; они индуцируют образование секреторных антител класса IgA, участвуют в образовании защитного слоя из секреторного IgA и лизоцима на поверхности слизистой оболочки; повышают активность макрофагов.

ИРС-19 содержит комплекс антигенов 19 наиболее распространенных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей, в том числе пневмококков и гемофильной палочки, которые в 70-80% наблюдений высеваются со слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при их воспалительных заболеваниях. Местная вакцинация, осуществляемая путем ингаляции препарата через нос, наиболее оправдана, так как именно этот путь чаще всего служит входными воротами инфекции. Такой путь введения вакцины позволяет создавать равномерный слой препарата на слизистой оболочке, что обеспечивает оптимальные условия для всасывания.

Получены положительные результаты при применении ИРС-19 для профилактики рецидивов воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, лечения острых и обострения хронических воспалительных заболеваний, предупреждения послеоперационных воспалительных процессов у лиц, перенесших различные операции на ЛОР-органах. Так, после 2-недельного курса иммунизации пациентов с повторением этого курса через 4 мес. частота респираторных инфекций у них сократилась в 2,4 раза. У детей после применения ИРС-19 с целью профилактики отмечено сокращение частоты заболеваний респираторного тракта в 4,2 раза. Эффективным оказалось применение иммуномодулятора ИРС-19 в лечении больных с воспалительными заболеваниями ЛОР-органов. Так, у больных с острым синуситом и обострением хронического синусита включение ингаляций ИРС-19 в комплекс традиционных терапевтических методов позволило сократить сроки лечения в среднем на 3,8 дня, при этом потребовалось в 1,4 раза меньше пункций околоносовых пазух, а число рецидивов в течение последующего года сократилось в 2,4 раза.

ИРС-19 был применен у больных, перенесших операции в полости носа, на

околоносовых пазухах, в глотке. Препарат ингалировали в обе половины носа 5 раз в день в пред- и послеоперационный период. На фоне применения ИРС-19 болевой синдром уменьшался в 1,5 раза быстрее, чем у больных контрольной группы, гораздо быстрее исчезали отек, инфильтрация и другие местные проявления после хирургического вмешательства. У ряда больных удалось избежать применения в послеоперационный период антибиотиков.

Имудон, относящийся также к бактериальным лизатам, содержит лиофилизированную смесь сухих бактерий - частых возбудителей инфекции полости рта и глотки. Имудон был успешно применен с профилактической и лечебной целью у больных острым и хроническим фарингитом, хроническим тонзиллитом. При этих заболеваниях препарат оказался эффективным как для монотерапии, так и в комплексе с другими видами лечения.

В последние годы широкое применение в лечении больных острыми и хроническими ЛОР-заболеваниями находят **комплексные антигемотоксические препараты (АГТП)**, в состав которых входит целый ряд гомеопатических и аллопатических средств в гомеопатических разведениях, сочетанное действие которых и обеспечивает указанные действия. Таким образом, в АГТП биологически активным началом служат не концентрированные вещества, а их микродозы, которые, поступая в организм, не вызывают его перегрузки, а наоборот, стимулируют его системы и подключают дополнительные защитные механизмы. Лечение АГТП объединяет все лучшие традиции, представляемые как гомеопатией, так и аллопатической медициной, при этом объединяющим является нозологический принцип назначения и привычность лекарственных форм (таблетки, капли, ампулы). Однако концепция состава биологических препаратов в отличие от аллопатических лекарственных средств связана не с подавлением симптоматики, а с регуляторным, дезинтоксикационным воздействием, стимулирующим защитные силы организма. Многообразие веществ, входящих в состав комплексных АГТП, оказывает выраженный терапевтический эффект, так как они воздействуют на различные подсистемы большой защитной системы организма.

Основными компонентами физиологической системы защиты являются:

- ретикулоэндотелиальная система (РЭС);
- эндокринная система;
- нервно-рефлекторная система;
- печень;
- соединительная ткань.

Ретикулоэндотелиальная система осуществляет копление токсинов и формирование антител (гуморальный механизм).

Передняя доля гипофиза и надпочечники регулируют функцию надпочечников и соединительной ткани.

Нервно-рефлекторная система регулирует синдромы раздражения и возбуждения (нервный механизм).

Печень как орган детоксикации осуществляет связывание кислот, накопление и связывание токсинов (гуморальный механизм).

Детоксические функции **соединительной ткани** заключаются в конденсации гомотоксинов, реакциях антиген-титело, воспалении, образовании лейкоцитарных клеток, лимфатической и макрофагальной защите (гуморальный и клеточный механизм).

Сравнительная эффективность аллопатических и АГТП представлена в таблице.

Сравнительная эффективность АГТП и аллопатических препаратов	
АГТП	Аллопатические препараты
<ul style="list-style-type: none">○ Сравнимая с аллопатическими препаратами эффективность в острых случаях○ Высокая эффективность в хронических случаях○ Отсутствие побочных и аллергических реакций○ Отсутствие противопоказаний и возрастных ограничений○ Повышение иммунитета пациента○ Действие по принципу регулирования инициирования	<ul style="list-style-type: none">○ Высокая эффективность в острых случаях○ Невысокая эффективность в хронических случаях○ Частые побочные эффекты (аллергии, дисбактериоз, ятрогенные поражения и др.)○ Много противопоказаний, ограничения для детей и беременных женщин○ Возможна иммуносупрессия○ Действие по принципу замещения, подавления, компенсации

Безопасность применения АГТП при доказанной эффективности обусловлена низкой концентрацией составляющих компонентов (минералов, микроэлементов и гормонов) в потенциях от Д 2 до Д 14, что соответствует их концентрации в организме человека.

Одним из важнейших механизмов действия АГТП является «вспомогательная иммунологическая реакция». Эта реакция основана на активации регуляторных клонов лимфоцитов (Th3-лимфоцитов) посредством коротких цепочек (мотивов) аминокислот, которые возникают на поверхности макрофагов в процессе протеолитической переработки низких концентраций антигенов, содержащихся в потенцированном виде в АГТП. Именно эти цепочки аминокислот выступают в качестве мотивов для активации Th3-лимфоцитов. Активированные Th3-клетки после процесса клонирования распространяются по организму и сравнивают свои «мотивы» с «мотивами» лимфоцитов, способствующих воспалению (Th1 и h2). При наличии определенной схожести (Simile с точки зрения антигомтоксической медицины) начинается продукция цитокинов, ингибирующих воспаление (TGF-b, IL-4 и IL-10). При достижении равновесия между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами (т.е. при выздоровлении) Th3-лимфоциты постепенно теряют свою мотивацию. Таким образом, благодаря воздействию на внеклеточный матрикс (основную субстанцию) и

вспомогательной иммунной реакции биологические АГТП могут сократить применение аллопатических антибиотиков, а при необходимости сочетанного применения - уменьшить количество и качество осложнений.

Среди АГТП, которые необходимы в комплексном лечении острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов наряду с антимикробными препаратами, следует назвать *галиум-хель, убихинон, коэнзим композитум, лимфомиозот, траумгель, тонзилла композитум, эхинацея композитум, гепар композитум и нуксвомика гомаккорд и др.* При этом важно отметить, что при остром воспалении или начале обострения хронического заболевания, применяя иницирующую схему лечения АГТП, в большинстве случаев удается купировать процесс без применения аллопатических антимикробных препаратов. Следует отметить, что, например, эхинацея композитум по своим антибактериальным свойствам сопоставима с вильпрофеном, энгистол и грипп-хель обладают выраженным противовирусным действием (клинические испытания класса А). Кроме того, ряд АГТП может применяться и в качестве профилактического курса лечения при хронических воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, а наличие ампулированных форм позволяет применять их в ступенчатой аутогемотерапии.

В качестве лечебных и профилактических мер следует признать необходимым назначение **пробиотиков** (лактофильтрум, нормофлорин В и Л и др.) во время проведения антибактериальной терапии, с повторением курсов под микробиологическим контролем биоценоза кишечника. Пробиотики не только снижают побочный эффект антимикробных препаратов, но и сами активно воздействуют на патогенную флору (местная заместительная микробиологическая терапия). Кроме того, нормализуя биоценоз кишечника, пробиотики оказывают иммуностимулирующее действие, способствуют нормализации общего и местного иммунитета, в частности, выработки секреторного иммуноглобулина А.

В заключение авторам хотелось бы обратить внимание практикующих врачей на тот факт, что все рассмотренные лекарственные средства не являются альтернативой, а дополняют и потенцируют антибактериальную терапию, уменьшая явления гомотоксикоза и восстанавливая иммунный статус пациентов, способствуют более быстрому выздоровлению больных с острыми и хроническими гнойно-воспалительными и негнойными заболеваниями ЛОР-органов. При этом, оптимизируя и потенцируя действие антибактериальных препаратов, вышеуказанные препараты восстанавливают иммунный статус, улучшают метаболизм органов и тканей и, оказывая детоксикационное действие, нормализуют гомеостаз пациента в целом, предотвращая хронизацию и рецидив заболевания.