

Применение иммунокорректирующего препарата Полиоксидоний® при острой инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов*

В осенне-зимний период традиционно регистрируется максимальный уровень острой воспалительной патологии верхних дыхательных путей и уха, нередко осложняющей течение сезонных вирусных инфекций и гриппа. Актуальность данного вопроса связана с тем, что, с одной стороны, на острые респираторные заболевания у человека в целом приходится свыше 90% среди всех инфекционных болезней и до 70% в структуре общей заболеваемости. С другой стороны, современная медицина уделяет самое пристальное внимание категориям пациентов, у которых уровень инфекционно-воспалительных заболеваний превышает среднестатистические показатели, что во многом обусловлено нарушениями реактивности организма.

Первостепенное значение в подборе лечебно-профилактических мероприятий в «группах риска» имеет анализ факторов, способствующих формированию иммунного дисбаланса: следует учитывать возраст пациента, обращать внимание на отсутствие правильно организованных закалывающих процедур, на перенесенные или сопутствующие длительно текущие хронические заболевания и гиповитаминозы. Негативное влияние на иммунный статус оказывают аллергические заболевания, неблагоприятные бытовые, психологические условия и профессиональные факторы, злоупотребление алкоголем, курение, пассивное вдыхание табачного дыма, наркотическая зависимость, нерациональное, несбалансированное, недостаточное питание, применение лекарственных препаратов, обладающих побочным иммуносупрессивным действием. Иммунологическое реагирование нарушается под влиянием экологических факторов, таких как загрязнение окружающей среды, аномальная температура и влажность, повышенный радиационный фон [1,11,12].

Важен и экономический аспект данной проблемы, как с позиции бюджета отдельной семьи, так и с позиции экономического статуса государства. Распространенность острой инфекционно-воспалительной патологии верхних дыхательных путей у детей и лиц молодого, трудоспособного возраста неизбежно приводит к большому числу дней нетрудоспособности по болезни и уходу, к расходам на приобретение лекарственных препаратов [1,9].

Достаточно распространенные осложнения острых респираторных вирусных инфекций — острый риносинусит, нарушение функции слуховой трубы, приводящее, в свою очередь, к развитию острого среднего отита. Уровень заболеваемости риносинуситами не имеет тенденции к снижению, оставаясь на высоком уровне: в России ежегодно фиксируется до 10 млн только тяжелых форм острого риносинусита. Клиническая картина острого риносинусита характеризуется следующими основными клиническими проявлениями: затруднение носового дыхания и выделения из носа на стороне патологического процесса, ощущение тяжести и давления, боль в области проекции пораженной пазухи и переноса, обонятельные расстройства, цефалгия [6,8].

На фоне вторичной иммунной недостаточности, проявляющейся дисбалансом факторов локального и системного иммунитета, нередко регистрируется затяжное, упорное течение риносинусита, переход острого инфекционно-воспалительного поражения околоносовых пазух в хроническую форму, несмотря на проведение этиопатогенетически обоснованной комплексной терапии, включающей применение антибактериальных, мукоактивных, противовоспалительных препаратов (включая топические глюкокортикостероиды), использование назальных спреев для ирригационных мероприятий, препаратов разгрузочной терапии. Повысить эффективность лечения позволяет применение в комплексной терапии иммунокорректирующих препаратов, из которых широкое распространение в ринологической практике получили высокомолекулярные иммуномодуляторы. Важным является взаимодействующее действие антибактериальных и иммуномодулирующих препаратов:

бактерицидной активности в сочетании с повышением функциональной активности неспецифических и специфических факторов локального и системного иммунитета [3,5,8].

Эффективность терапии инфекционно-воспалительных заболеваний существенно повышает включение в комплекс лечебных мероприятий лекарственных препаратов иммунокорректирующей направленности. В настоящее время достаточно широкое применение в клинической практике имеет отечественный препарат Полиоксидоний® (Polyoxidonium, НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ), обладающий выраженной клинически подтвержденной иммуномодулирующей активностью.

Полиоксидоний® представляет собой физиологически активное высокомолекулярное соединение с молекулярной массой 100 kD. По химической структуре это сополимер N-окиси 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиил-) 1,4-этиленпиперазиния бромида. Полиоксидоний активизирует защитные факторы организма при локальных и генерализованных инфекциях, эффективен в отношении вирусных, бактериальных и микотических инфекционных агентов, при вторичных иммунодефицитных состояниях, геронтологических изменениях, при осложнениях после хирургических вмешательств, травм и ожогов, при побочных проявлениях терапии цитостатиками и стероидными гормонами. Полиоксидоний способствует снижению нефро- и гепатотоксического действия химиопрепаратов, активации регенераторных процессов при переломах, ожогах, трофических язвах. Как активный иммуномодулятор оказывает прямое воздействие на фагоцитарное звено иммунитета, обеспечивает активацию продукции цитокинов лейкоцитами, усиливает продукцию интерлейкинов, интерферона-альфа клетками моноцитарно-макрофагальной системы; усиление цитотоксичности NK-клеток; стимулирует антителообразование. Широта механизма действия Полиоксидония позволяет повысить резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Применение Полиоксидония ведет к активации неспецифических факторов защиты слизистых и улучшает состояние местного гуморального иммунитета. На фоне комплексного лечения заболевания ЛОР-органов включение Полиоксидония способствует более быстрой нормализации состава микробного пейзажа ротоглотки с исчезновением р-гемолитического стрептококка, уменьшению размеров гипертрофированной глоточной миндалины, купированию гиперемии, уменьшению отека слизистой оболочки глотки и миндалин, снижению частоты ОРВИ, уменьшению тяжести течения заболевания. При сублингвальном и интраназальном применении Полиоксидоний активизирует факторы локального иммунитета полости носа, носоглотки и евстахиевых труб, при приеме внутрь увеличивает продукцию секреторного иммуноглобулина А в желудочно-кишечном тракте.

Полиоксидоний удобен в применении, поскольку имеет три лекарственных формы: суппозитории, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, таблетки.

Полиоксидоний® применяется внутримышечно, внутривенно капельно, интраназально, сублингвально или в суппозиториях (ректально или интравагинально) в дозах 6-12 мг 1 раз/сут., таблетированная форма выпуска применяется перорально и сублингвально 1-3 раза/сут. в дозах 12 или 24 мг. Возможные схемы назначения — ежедневно, через день, 2 раза/нед. или 1 раз/нед. Общий курс составляет 5-20 инъекций или ректальных суппозиториях в зависимости от характера и особенностей течения заболевания, от индивидуальных особенностей пациента. Детям препарат назначают в дозе 0,1-0,15 мг/кг. При необходимости возможно повторное проведение курса лечения через 3-4 мес. Способ применения и дозировки, длительность курса терапии выбираются врачом в зависимости от диагноза, тяжести заболевания, возраста больного.

Изучение фармакокинетики Полиоксидония показало, что препарат обладает высокой биодоступностью, быстро распределяется по всем органам и тканям, выводится преимущественно почками.

Препарат хорошо переносится, не обладает местнораздражающим действием, побочные явления при его применении практически отсутствуют (возможна болезненность в месте инъекции при внутримышечном введении препарата), не обладает митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, тератогенного и канцерогенного действия.

Полиоксидоний имеет широкий спектр показаний и применяется у взрослых и детей в комплексной терапии иммунодефицитных состояний, клинически проявляющихся в форме острых и хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний.

В виде монотерапии Полиоксидоний целесообразно применять для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений; для коррекции вторичных иммунодефицитных состояний, возникающих вследствие старения или воздействия внешних неблагоприятных факторов, для профилактики острых респираторных заболеваний, преимущественно интраназально.

Возможность и целесообразность применения препарата Полиоксидоний в комплексной терапии обусловлено его хорошим взаимодействием с антибактериальными, противогрибковыми и противовирусными препаратами, с интерферонами и индукторами интерферонов, с антигистаминными препаратами, цитостатиками, бронхолитиками, глюкокортикостероидами.

Особенность химической структуры и высокомолекулярная природа препарата определяют такое важное для практического клинического применения свойство Полиоксидония как многогранность его фармакологического действия. Препарат, помимо иммуномодулирующего эффекта, обладает выраженными детоксикационными, антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, снижает цитотоксичность химических, лекарственных веществ и инфекционных агентов. Комплекс свойств Полиоксидония позволяет при его включении в стандартную схему терапии более быстро снять симптомы интоксикации, снизить температуру, за счет снятия отека слизистой улучшить дренирование синусов что, несомненно, улучшит качество жизни пациента, а также позволит повысить эффективность терапии и сократить ее продолжительность, существенно снизить дозу антибактериальных и противовирусных средств.

В оториноларингологической практике при инфекционно-воспалительных заболеваниях Полиоксидоний применяют внутримышечно, интраназально, сублингвально, либо как составляющее звено комплексной терапии, либо в виде монотерапии. Препарат показан при острых и хронических вирусных, бактериальных и грибковых инфекциях ЛОР-органов: риносинуситы, аденоидит, гипертрофия глоточной миндалины [2,10].

Применение иммуномодулирующих препаратов, безусловно, показано при патологии лимфоидного глоточного кольца, в первую очередь при хроническом тонзиллите, рассматриваемом как классический пример вторичного иммунодефицитного состояния. Проблема иммуномодуляции при тонзиллярной патологии содержит еще много аспектов, требующих глубокого научного анализа: установление критериев иммунной недостаточности, конкретизация показаний к назначению иммуномодуляторов, поиск эффективных методов устранения выявленных иммунных нарушений. С точки зрения возможного применения Полиоксидония при тонзиллярной патологии заслуживают внимания результаты исследований, показавших распространенность и характер иммунных нарушений у больных хроническим тонзиллитом: нарушение в системе естественных киллеров, снижение уровня секреторного иммуноглобулина А (SIgA) и лизоцима в ротоглоточном секрете, угнетение фагоцитарной активности [4,7].

Учитывая механизм иммуномодулирующего эффекта Полиоксидония, предполагающего воздействие на факторы клеточного и гуморального иммунитета, исследования в данном направлении следует считать актуальными и перспективными.

Подробное изучение клинической эффективности Полиоксидония при патологии лимфоидного глоточного кольца проведено В.П. Вавиловой и соавт. (2003). В исследование были включены 40 пациентов (I группа) 3-6 лет с хронической носоглоточной инфекцией (хронический аденоидит, гиперплазия глоточной миндалины II степени и сочетание хронического аденоидита и хронического тонзиллита). Все пациенты получали Полиоксидоний интраназально в дозе 0,15 мг на 1 кг веса в сутки ежедневно курсом 10 дней. До лечения Полиоксидонием (0 день), на 10-й день, 30-й день, 105-й день (3,5 мес.) после окончания приема препарата проводился мониторинг местных факторов защиты. II группу составили 43 дошкольника с хронической носоглоточной инфекцией, которым назначалась симптоматическая терапия. Группы сопоставимы по полу, возрасту детей, этиологии, характеру воспаления и состоянию местных факторов защиты. Для сопоставления ряда показателей местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей обследовано 30 эпизодически болеющих детей (ЭБД). Контроль за эффективностью осуществляли по данным общеклинического обследования, динамическому наблюдению отоларинголога, состоянию местных факторов защиты, назоцитограммам, бактериологическому посеву со слизистой носа и зева.

Определяли активность лизоцима в назальном секрете, слюне по Дорофейчук, концентрацию секреторного иммуноглобулина класса А, IgG, IgA по Манчини, цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки носа по методу Л.А. Матвеевой.

На фоне применения Полиоксидония отмечена более благоприятная динамика клинических симптомов заболевания по сравнению с пациентами контрольной группы. Носовое дыхание нормализовалось у всех больных ($4,25 \pm 0,45$ дня), в контрольной группе нормализация носового дыхания не произошло. Катаральные явления на фоне Полиоксидония продолжались $5,2 \pm 0,75$ дня. У детей контрольной группы гиперемия слизистой задней стенки глотки и мягкого неба наблюдалась в течение $10,43 \pm 1,1$ дня. Особенностью эффекта препарата было улучшение самочувствия после закапывания в нос Полиоксидония с уменьшением головной боли и уменьшением симптомов интоксикации. В первые 2-3 сут. нормализация носового дыхания сохранялась в течение 2-3 ч после применения препарата. К 4-му дню лечения свободное дыхание через нос было постоянным. После проведенного лечения в течение месяца у всех пациентов отмечено уменьшение степени гипертрофии глоточной миндалины (табл. 1). В контрольной группе степень гипертрофии глоточной миндалины не изменялась. Острые заболевания на протяжении 3,5 мес. наблюдения отмечены у 3 человек основной группы (2 случая лакунарной ангины и 1 случай ОРВИ). У детей в контрольной группе за время наблюдения зарегистрировано 5 случаев лакунарной ангины, 9 — ОРВИ с обострением хронического аденоидита. На фоне применения Полиоксидония не отмечалось осложнений острых заболеваний, в контрольной группе у 3 человек

после перенесенного ОРВИ отмечены явления гайморита, отита. Применение Полиоксидония принципиально изменяет течение заболеваний носоглоточной области (табл. 2). На фоне применения препарата у 45% больных отмечены отличные результаты лечения, у 40% — хорошие и у 15% — удовлетворительные. На фоне симптоматического лечения результаты неудовлетворительные у всех больных. Исследование назоцитограмм проводилось с целью оценки местных факторов защиты, по результатам которой часть плоского эпителия, адсорбированного на себе микрофлору, составила $11,5 \pm 2,3\%$ от общего числа плоского эпителия (у эпизодически болеющих детей $4,95 \pm 1,2\%$; $p < 0,01$), что подтверждает значительную микробную обсемененность верхних дыхательных путей.

После местного применения Полиоксидония адсорбция плоского эпителия (АПЭ) микробной флоры достоверно не отличалась от нормальных значений, что свидетельствовало об уменьшении бактериальной колонизации слизистой верхних дыхательных путей. Полиоксидоний активизировал неспецифические защитные механизмы респираторного тракта, о чем можно судить по нормализации процессов спонтанного фагоцитоза гранулоцитов ($0,09 \pm 0,02$). Достаточные цифры функциональной активности нейтрофилов (ФАН) сохранялись в течение 2 мес. наблюдения. Количество нейтрофилов имело положительное значение в течение 3 мес. Изменение местного иммунитета слизистых верхних дыхательных путей на фоне проводимого лечения документировано динамикой лизоцима, IgA, IgG (табл. 3). Лечение с применением Полиоксидония сопровождалось увеличением уровня лизоцима в назальном секрете с $56,9 \pm 0,88\%$ до $69,8 \pm 0,45\%$ ($p < 0,001$) и IgA с $0,18 \pm 0,005$ г/л до $0,20 \pm 0,003$ г/л ($p < 0,01$). В течение 3,5 мес. наблюдения концентрация лизоцима не отличается от показателя эпизодически болеющих детей. Через 10 дней после лечения отмечено достоверное снижение концентрации IgG. За последующие 3,5 мес. концентрация IgG

Таблица 1. Динамика клинической картины на фоне изучавшихся вариантов лечения хронических заболеваний глоточной миндалины

Показатели	Больные с хроническим аденоидитом (случаи на 100)			
	Лечение полиоксидонием (n=40)		Симптоматическое лечение (n=43)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Затрудненное носовое дыхание	100,0±0,001	15,0±5,64 ^{°°}	96,9±2,64	93,9±3,65
Гипертрофия глоточной миндалины II степени	75,0±6,84	20,0±6,32 ^{°°}	51,5±7,62	54,5±7,59
Гипертрофия глоточной миндалины I степени	25,0±6,85	80,0±6,32 ^{°°}	48,4±7,62	45,4±7,59
Признаки аденоидита	80,0±6,32	15,0±5,64 ^{°°}	96,9±2,6	100,0±0,001

^{°°}Различия с показателями до лечения достоверны при $p < 0,001$

Таблица 2. Сравнительная клиническая эффективность в зависимости от метода терапии

Конечные результаты лечения	Терапия полиоксидонием, % детей (n=40)	Симптоматическая терапия, % детей (n=43)
Отлично	45,0	—
Хорошо	40,0	—
Удовлетворительно	15,0	—
Неудовлетворительно	—	100,0
Всего	100,0	100,0

Таблица 3. Динамика показателей местного иммунитета назального секрета у детей, страдающих хронической патологией лимфоглоточного кольца в зависимости от вариантов лечения

Группы больных	Терапия полиоксидонием (n=40)				Симптоматическое лечение (n=43)		ЭБД (n=37)
	До лечения	После лечения			До лечения	После лечения	
		Через 10 дней	Через 1 мес.	Через 3,5 мес.			
Лизоцим, %	56,9±0,88**	69,8±0,45***	70,2±0,40***	69,7±0,25***	50,11±0,60**	49,15±0,98**	62,25±0,45
S Ig A, г/л	0,18±0,005	0,20±0,003*	0,20±0,002***	0,20±0,001***	0,18±0,005	0,18±0,005	0,19±0,001
Ig A, г/л	0,15±0,002**	0,18±0,002°	0,18±0,002°	0,18±0,002°	0,15±0,002**	0,15±0,002**	0,18±0,002
Ig G, г/л	0,06±0,002**	0,02±0,002***	0,02±0,002***	0,03±0,003°	0,04±0,002**	0,04±0,002**	0,03±0,002

- Различия с показателями группы ЭБД при $p < 0,05$.
- * Различия с показателями группы ЭБД при $p < 0,01$.
- ** Различия с показателями группы ЭБД при $p < 0,001$.

- △ Различия с показателями до лечения достоверны при $p < 0,05$.
- ° Различия с показателями до лечения достоверны при $p < 0,01$.
- °° Различия с показателями до лечения достоверны при $p < 0,001$.

в назальном секрете достоверно не изменялась. Содержание через 10 дней и в течение 3,5 мес. достоверно повышалось. На фоне применения препарата происходило достоверное увеличение активности лизоцима в слюне, сохранявшееся на протяжении 3 месяцев. Достоверных изменений концентрации иммуноглобулинов S IgA, IgA, IgG в слюне не отмечено.

При исследовании микробного пейзажа полости носа и глотки преобладающей флорой полости носа у детей с хроническими аденоидитами был *Staph. aureus*. Значительное количество стафилококка в полости носа у больных и эпизодически болеющих детей объясняется тем, что данный микроорганизм, являясь факультативным анаэробом, именно здесь находит подходящие условия для существования. После лечения Полиоксидонием уменьшилось число «носителей» данного микроорганизма: непосредственно после лечения Полиоксидонием и через месяц роста патогенной флоры практически не обнаруживалось, что подтверждало купирование воспалительного процесса в носоглоточной миндалине.

Таким образом, эндоназальное применение Полиоксидония ведет к активации неспецифических факторов защиты слизистых и улучшает состояние местного гуморального иммунитета.

На фоне применения Полиоксидония отмечена нормализация состава микробного пейзажа носоглотки с исчезновением β -гемолитического стрептококка. Используя Полиоксидоний, удалось благоприятно повлиять на течение хронических воспалительных заболеваний лимфоэпителиального кольца, уменьшить размеры гипертрофированной глоточной миндалины, снизить частоту и уменьшить тяжесть течения ОРВИ. Благоприятное влияние Полиоксидония на течение хронических воспалительных заболеваний носоглотки и состояния лимфоэпителиального кольца сохраняется при назначении препарата на фоне вирусных инфекций. Ни в одном случае применения не отмечено общих либо местных побочных реакций.

Таким образом, современный отечественный препарат Полиоксидоний, успешно применяемый в различных областях медицины, можно рассматривать как эффективный иммуномодулятор для использования в оториноларингологической практике. Представляет большой интерес дальнейшее изучение влияния Полиоксидония на функциональную активность лимфоидного глоточного кольца, играющего важную роль в поддержании гомеостаза организма и защите его от вирусных и бактериальных инфекций.

Литература

- Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов, 1986. 45 с.
- Вавилова В.П., Перевощикова Н.К., Ризо А.А., Павленко С.А., Филиппова Т.В., Милькова Т.Ю., Августан Л.А. Применение отечественного иммуномодулятора полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфоглоточного кольца // Иммунология. 2003. Т. 24. № 1. С. 43-46.
- Георгиевский И.В., Лопатин А.С. Сравнительный клинический и фармакоэкономический анализ различных методов периоперационной профилактики при ринохирургических вмешательствах в полости носа и на околоносовых пазухах // Российская ринология. 2008. № 4. С. 7-10.
- Кочетова С.В., Фисенко А.П., Богдашин И.В., Константинова Н.П. Изучение активности естественных киллеров у больных хроническим тонзиллитом и хронической пневмонией // Вестник оториноларингологии. 1987. № 2. С. 33-36.
- Леонова М.В., Ефременкова О.В. Местная иммуномодуляция при заболеваниях верхних дыхательных путей // Качественная клиническая практика. 2002. № 1. С. 1-12.
- Лопатин А.С. Ринит. М.: «Литтерра», 2010. 424 с.
- Мухомедзянова Л.В., Андриянова И.В., Вахрушев С.Г., Е.А. Динамика функциональных показателей небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом на фоне консервативного лечения // Российская оториноларингология. 2004. № 4. С. 135-138.
- Налимова Т.А., Коленова И.Е., Чуксина Т.Ю. Вирусные инфекции в практике врача оториноларинголога и стоматолога. Челябинск, 2007. 178 с.
- Овчинников Ю.М., Морозова С.В. Введение в отоневрологию. М.: «Академия», 2006.
- Рязанцев С.В., Кочеровец В.И. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха. Методические рекомендации. СПб., 2008. 100 с.
- Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. М., 2004. 16 с.
- Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. Иммунология. 2003. № 4. С. 196-202.
- Хайне Х. Взгляд на иммунитет с позиций медицинской биологии // Биологическая медицина. 2001. № 2. С. 4-14.
- Шульженко А.Е. Клиническая эффективность и безопасность применения полиоксидония в лечении хронической рецидивирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса // Иммунология. 2002. Т. 23. № 6. С. 349-353.
- Янов Ю.К. Герпетическая инфекция в оториноларингологии // Российская оториноларингология. 2004. № 1(8). С. 144-150.
- Carrasco D.A., M.V. Straten, S.K. Yuring. Лечение герпесостерной инфекции и постгерпетической невралгии // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2006. Приложение №1. С.