

## Эффективность терапии сезонных острых респираторных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом

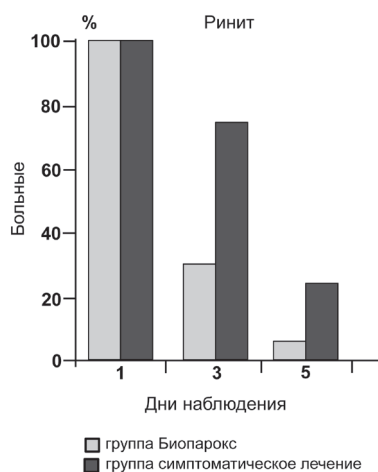
**В.Н. Шишкова**, к.м.н., ст.н.с. ГБУЗ ЦПРИН ДЗ Москвы  
**Л.И. Зотова**, зав. отделением ГБУЗ ЦПРИН ДЗ Москвы

Острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) являются актуальной проблемой современной медицины. Именно слизистая ВДП является барьером и входными воротами для патогенных микроорганизмов. В структуре сезонной заболеваемости взрослых и детей преобладают острые респираторные заболевания (ОРЗ) различной этиологии, протекающие с поражением ВДП, а также трахеи, бронхов и имеющих определенное сходство в развитии патогенеза и клинической симптоматики. Наибольшее значение в этиологии ОРЗ имеют вирусы и вирусно-бактериальные ассоциации, также в качестве самостоятельного этиологического фактора могут выступать бактерии, внутриклеточные возбудители и грибы. Сила повреждающего действия микроорганизмов зависит от многих факторов: свойств возбудителя и способности организма сопротивляться инфекции, которая определяется собственными силами естественной защиты организма в целом и ВДП в частности. Острая респираторно-вирусная инфекция оказывает целый спектр неблагоприятных эффектов, главным из которых является нарушение мукоцилиарного клиренса и снижение местного иммунитета слизистых. Известно, что защита слизистой оболочки дыхательной системы осуществляется благодаря мукоцилиарному и иммунному механизмам. Именно мукоцилиарный клиренс у здоровых людей в нормальных условиях является основным механизмом очищения респираторного тракта. Движения ресничек эпителия обеспечивают удаление секрета, содержащего патогенные вещества. Именно при участии мукоцилиарного секрета осуществляется местная иммунная защита респираторного тракта. В случае повреждения эпителия, нарушения мукоцилиарного клиренса и несостоятельности местной иммунной системы патогенным микроорганизмам удается преодолеть все защитные барьеры и фиксироваться на слизистых оболочках, после чего начинается процесс их размножения. С этого момента к защите подключаются иммунная система организма в целом. Иммунная защита осуществляется благодаря макрофагальной системе и иммуноглобулинам А. В норме существует баланс между факторами внешней среды и защитной системой организма. Это равновесие достаточно неустойчиво и при определенных условиях (например, при переохлаждении, загрязнении воздуха, вирусной инфекции и тяжелых соматических заболеваниях, таких как сахарный диабет) может нарушиться, что приводит к развитию патологического процесса, в основе которого лежит воспаление.

В первую очередь воспаление охватывает клетки поверхностных слоев слизистой. Развивается местная воспалительная реакция, в результате которой появля-

ется заложенность носа, ринорея, дисфагия. Если перечисленные симптомы не устранить вовремя, воспаление может не ограничиться поверхностными слоями слизистой, а распространиться вглубь и спуститься ниже, охватывая трахею, бронхи с развитием трахеита и острого бронхита. Длительное воспаление может привести к глубокому повреждению эпителия респираторного тракта, создавая этим условия для активации аутофлоры респираторного тракта. Активный рост и размножение бактерий на фоне острой респираторной вирусной инфекции могут быть причиной развития осложнений, таких как ангины, отиты, этмоидиты, обструктивные бронхиты и др. В ряде случаев могут присутствовать другие факторы, действующие постоянно или кратковременно, и способствующие снижению местных защитных реакций слизистой, обсеменению патогенной флорой. Часто это не связанные с респираторно-вирусной инфекцией факторы, а именно переохлаждение, переутомление, стресс, а также заболевания, значимо влияющие на состояние гуморального и клеточного звена иммунитета и характеризующиеся повышенной обсемененностью слизистой бактериальной флорой. Одним из таких заболеваний является сахарный диабет (СД) и его скрытые латентные формы – предиабет (нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак).

Распространенность СД во всем мире достигла эпидемических уровней и продолжает неуклонно возрастать. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2000 г. в мире насчитывалось около 160 млн больных СД, эпидемиологи ВОЗ прогнозируют, что к 2025 г. численность больных СД превысит 400 млн. человек, из которых 80–90% составят больные СД типа 2 [1]. Возраст больных на момент дебюта заболевания СД 2 постепенно становится меньше, сдвиг отмечается с возраста 65 лет к более молодому – 45–40 лет, отмечается также тревожное повышение риска развития СД 2 типа у подростков



*Рис. 1. Динамика симптомов ОРЗ у пациентов, получавших Биопарокс, и у пациентов группы сравнения (симптоматическая терапия). Ринит*

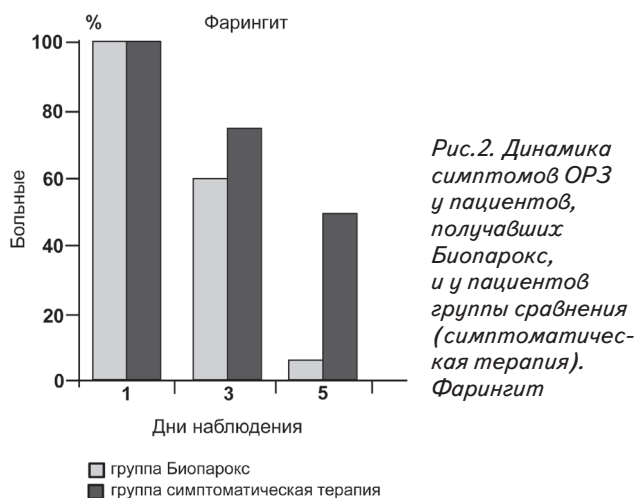


Рис.2. Динамика симптомов ОРЗ у пациентов, получавших Биопарокс, и у пациентов группы сравнения (симптоматическая терапия). Фарингит

и детей [2]. Учитывая такую высокую распространенность предиабета и СД, неудивительно, что с данной проблемой приходится сталкиваться специалистам разного профиля, особенно врачам общей практики и терапевтам.

### Патогенетические основы развития воспалительных заболеваний у пациентов с СД

Повышенную восприимчивость к инфекциям у пациентов с СД связывают с нарушениями защитных функций иммунной системы, усилением клеточной адгезии микроорганизмов, наличием микро- и макроангиопатии, нейропатии, а также повышенной частотой консервативных и хирургических вмешательств [3]. Дополнительным фактором является склонность к катоболическим процессам. Так, изменяется синтез антител, снижается фагоцитарная активность макрофагов и лейкоцитов, ослабляется в целом регенерационная способность всех тканей, снижается барьерная функция слизистых оболочек. Изучение мукоцилиарного клиренса, являющегося основным защитным механизмом дыхательных путей, показало достоверное снижение этого показателя при СД [4]. Так, время назального мукоцилиарного клиренса у пациентов с СД было в 2,5 раза больше, чем у здоровых лиц, а pH носового секрета было повышено до  $7,96 \pm 0,75$  (по сравнению с нормой  $6,43 \pm 0,67$ ) [5]. Больных СД характеризует повышенная обсемененность слизистой оболочки носа золотистым стафилококком. По данным **Lipsky B.A.** и соавт. [6], 30% диабетиков являются носителями *S. aureus* в носовой полости, по сравнению с 11% в общей популяции. Частота носительства *S. aureus* напрямую связана с уровнем HbA1c и коррелирует с частотой госпитализаций [6]. Это позволяет предположить, что наибольшая вероятность назального носительства *S. aureus* существует у больных СД с неудовлетворительным гликемическим контролем. Слизистая полости рта и глотки под влиянием метаболических нарушений, свойственных СД, также претерпевает значительные изменения. Ксеростомия (сухость слизистой полости рта) является одним из самых известных симптомов СД, который встречается у большинства пациентов [9].

Показано, что возраст, пол и длительность заболевания практически не влияют на слюноотделение, однако у больных СД 2 типа с плохим контролем гликемии стимулированное слюноотделение околоушных желез было достоверно слабее, чем у здоровых людей и больных СД с удовлетворительным гликемическим контролем [10,11]. У большинства больных СД также отмечается атрофия слизистой оболочки ВДП [12].

### Эффективная терапия острых респираторных заболеваний

Для того чтобы ОРЗ протекало легче и без осложнений, нужно постараться приостановить процесс воспаления на самой ранней стадии. Так как ринит, фарингит и кашель являются основными симптомами поражения ВДП, нередко для улучшения качества жизни используют только симптоматические препараты, влияющие на выраженность катаральных симптомов. Спектр этих препаратов может быть широким: деконгестанты, местные антисептики, витаминные препараты, отхаркивающие, мукоактивные, комбинированные противокашлевые, гомеопатические и другие средства симптоматической терапии. Лечение легко протекающих ОРЗ обычно не представляет трудностей для врачей, однако, если речь идет о пациентах с тяжелым соматическим заболеванием, таким как СД, влияющим на иммунный статус и предрасполагающим к более торпидному течению инфекционных процессов, с тенденцией к хронизации, приводящих к развитию осложнений, с одной стороны. А с другой стороны – огромное количество лекарственных средств, рекомендуемых в настоящее время в качестве терапии этого заболевания, ставит серьезный вопрос о рациональном выборе наиболее эффективных и целесообразных препаратов, особенно у пациентов с СД.

Ключевым звеном лечения острой воспалительной патологии ВДП является этиологическая антибактериальная терапия. Большое значение придается правильному выбору антибиотика, но необходимо помнить, что пациенты с СД требуют особого подхода. Начнем с того, что состав микрофлоры в очагах воспаления у пациентов с СД отличается от такового у больных, не страдающих диабетом. Кроме того, диабетическая нефропатия, приводящая к нарушению выделительной функции почек, требует коррекции дозировки многих антибактериальных препаратов, а некоторые системные антибиотики просто являются нефротоксичными и приводят к быстрому развитию почечной недостаточности у пациентов с СД.

Учитывая анатомические особенности расположения, система ВДП прекрасно подходит для использования препаратов местного лечения, поскольку именно при таком способе использования лекарственного средства, оно попадает непосредственно на слизистую оболочку респираторного тракта и здесь осуществляется его воздействие на возбудителя. Важным преимуществом является отсутствие или сведение к минимуму резорбтивного действия при местном применении лекарственного препарата. Учитывая в комплексе эти факты, становится понятным возможность благоприятного

эффекта современных антибактериальных препаратов местного действия, таких как фузафунгин (Биопарокс). Это препарат широкого спектра действия, эффективный в отношении возбудителей инфекции ВДП. Преимуществами его являются не только антибактериальное, но и противовирусное действие, а также микостатический и иммуномодулирующий эффект в сочетании с хорошей переносимостью. Действительно, на сегодня доказана активность фузафунгина по отношению к наиболее вероятным возбудителям инфекции дыхательных путей, как *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, *Moraxella*, *Echerichia coli*. Также он эффективен в отношении стрептококков, стафилококков, *Branchamella catarrhalis*, *Legionella pneumoniae*, тормозит рост грибов *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus*, показана эффективность лечения фузафунгином при вирусной инфекции [13]. Кроме бактериостатического действия, препарат обладает способностью подавлять адгезию микроорганизмов к клеткам хозяина, способен влиять на иммунный ответ слизистой оболочки верхних дыхательных путей [14]. Противовоспалительное действие препарата основано на его выраженной способности ингибировать продукцию различных провоспалительных медиаторов при сохранении способности макрофагов к фагоцитозу. В частности, доказано, что фузафунгин в терапевтических концентрациях снижает продукцию свободных радикалов, экспрессию молекул межклеточной адгезии, продукцию фактора некроза опухоли. Выраженный противовоспалительный эффект делает целесообразным применение фузафунгина при тонзиллофарингитах, развивающихся на фоне ОРЗ, даже при вирусной этиологии инфекционного процесса. Благодаря своей сильной местной антибактериальной и противовоспалительной активности фузафунгин быстро и эффективно купирует основные симптомы воспаления глотки – боль и дисфагию. Подтверждением целесообразности местной антибактериальной монотерапии при указанных формах ОРЗ является проведенное под руководством проф. С.В. Яковлева открытое рандомизированное исследование по изучению сравнительной эффективности применения фузафунгина (Биопарокса) при острых респираторных инфекциях, проведенное в 2005 году [15]. Итоговая оценка эффективности лечения была проанализирована у 51 пациента, из них 26 пациентов (1-я группа) получали фузафунгин, 25 пациентов (2-я группа) – комбинацию фузафунгин + системный антибиотик кларитромицин. Изучена динамика исчезновения симптомов при различных инфекциях, в том числе и при остром тонзиллите/фарингите. Было выявлено, что скорость исчезновения основных симптомов инфекции не различалась среди пациентов, принимающих только фузафунгин, и пациентов, получающих комбинацию фузафунгин + кларитромицин. Представленные данные показывают, что присоединение макролидного антибиотика к фузафунгину не приводит к более быстрому исчезновению симптомов заболевания, т.е. монотерапия фузафунгином рациональна и эффективна. Российским обществом оториноларингологов подготовлены методические рекомендации по этиопатогенетической терапии ост-

рых фарингитов, согласно которым из местных антибиотиков для лечения острых фарингитов может быть использована монотерапия фузафунгином.

Важным преимуществом фузафунгина перед многими другими местными препаратами для лечения пациентов с ОРЗ, например антисептиками, является то, что фузафунгин обеспечивает настоящий комплексный подход к лечению этого заболевания, поскольку также эффективен при симптомах ринита и риносинусита, которые нередко сопровождают острый фарингит. В частности, было установлено, что на фоне применения фузафунгина происходит более быстрое и более выраженное, чем в контрольной группе, уменьшение основных симптомов острого катарального риносинусита: затруднения носового дыхания, выделений из носа, головной и лицевой боли. Кроме того, как было показано в исследовании, фузафунгин оказывает позитивное воздействие на слизистую оболочку верхних дыхательных путей, улучшает деятельность мерцательного эпителия, увеличивает скорость мукоцилиарного транспорта на 30%. Назначение препарата оправдано не только при инфекционных процессах, вызванных чувствительными к фузафунгину микроорганизмами, но и в случаях острой респираторной вирусной инфекции, так как это препятствует распространению процесса в трахею, бронхи, легкие и присоединению вторичной бактериальной суперинфекции. Фузафунгин практически не оказывает резорбтивного действия, а лечение можно сочетать с различными методами системной терапии. Благодаря отсутствию резорбтивного эффекта, возможно его назначение различным категориям больных – детям с 2,5 лет, женщинам в период беременности и лактации, пожилым пациентам, больным СД.

**Таким образом, течение воспалительных заболеваний ВДП у больных с СД отличается от течения таковых у пациентов без СД, что часто приводит к развитию осложнений и даже летальному исходу, особенно у пациентов с недостаточным гликемическим контролем. Эффективное лечение очагов воспаления ВДП на фоне СД должно быть этиотропным, позволяющим воздействовать непосредственно на возбудителя инфекции в очаге поражения – локально, чтобы избежать системных осложнений антибиотикотерапии. Другим важным принципом патогенетической терапии является использование различных противовирусных и противовоспалительных средств, позволяющих модулировать воспалительный процесс. Фузафунгин (Биопарокс) отвечает всем требованиям эффективности комплексного воздействия при воспалении ВДП, в сочетании с безопасностью его использования в любом возрасте, особенно у пациентов с СД.**

Нами проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование по изучению эффективности фузафунгина (Биопарокса) при острых респираторных инфекциях в сравнении с препаратами традиционно назначаемой симптоматической терапии (деконгестанты, местные антисептики, травяные препараты, анальге-

тики). В исследование были включены пациенты с СД, заболевшие ОРЗ в течение госпитализации в стационарные отделения ЦПРИН осенью 2012 года. Рандомизация пациентов в одну из групп лечения осуществляли методом конвертов. Были рандомизированы 56 пациентов (мужчин – 39, женщин – 17, средний возраст составил  $52 \pm 4$  года) с ОРЗ, протекающими с лихорадкой и симптомами поражения ВДП (ринит, фарингит, ларингит). На всех пациентов заполняли «карту индивидуального наблюдения за пациентом с ОРЗ», которая включала данные о динамике клинических признаков, характерных для данного заболевания. Динамику анализируемых симптомов проводили в зависимости от получаемой терапии. Первую группу составили 28 пациентов, которые применяли фузафунгин (биопарокс) в монотерапии по 4 ингаляции через рот (при наличии насморка, заложенности носа – дополнительно по 2 ингаляции в каждый носовой ход) 4 раза в день, 28 пациентов группы сравнения получали только симптоматическую терапию респираторной патологии (деконгестанты, антисептики, травяные препараты, анальгетики). Длительность заболевания на момент назначения терапии не превышала 1 день. Все пациенты имели схожую клиническую картину ОРЗ. В карте ежедневно отмечали динамику анализируемых симптомов (температура, кашель, гиперемия глотки, симптомы ринита, осиплость голоса), оценивалась также переносимость препаратов, фиксировались аллергические реакции.

### Результаты и обсуждение

Как в основной (группа Биопарокса), так и в группе сравнения первоначально ринит и гиперемия в зеве были отмечены у всех пациентов. На 3-и сутки наблюдения в основной группе число пациентов с признаками ринита уменьшилось до 28%, на 5-е сутки терапии – сократилось до 7%. В группе сравнения терапия не имела такого выраженного положительного эффекта. На 3-й день наблюдения ринит сохранялся у 75% пациентов, на 5-й день – у 25%. (см. рис 1). Положительная динамика

фарингита также быстрее отмечена в основной группе. К 3-м суткам наблюдения пациенты с фарингитом составляли 50%, а на 5-е – до 7%. В группе сравнения на 3-и сутки у 75% пациентов сохранялся фарингит, на 5-е сутки число пациентов с фарингитом уменьшилось еще на 25%, т.е. они составили 50%, что значительно превышало значения в основной группе (см. рис 2). В основной группе монотерапия фузафунгином (Биопарокс) была достаточна для купирования основных симптомов ОРЗ практически у всех пациентов. Только у 6% пациентов был назначен второй препарат дополнительно – деконгестант, т.е. они получали всего 2 препарата. В группе сравнения длительность сохранения катаральных симптомов постоянно требовала расширения арсенала лекарственных средств. В данной группе не было случаев монотерапии. Три препарата получали 25% пациентов (деконгестанты, антисептики, муколитики), четыре препарата – 75% (деконгестанты, антисептики, муколитики, антибиотики). У 75% пациентов необходимость в терапии антибиотиками возникла на 3–4-е сутки болезни, так как у них сохранялась субфебрильная температура и усиливался лейкоцитоз. При лечении фузафунгином (биопарокс) мы не наблюдали нежелательных эффектов, переносимость препарата была оценена как хорошая.

**Таким образом, применение фузафунгина в лечении больных с ОРЗ можно рассматривать как патогенетическую терапию, оказывающую стойкий предсказуемый эффект, позволяющий быстро купировать основные симптомы ОРЗ (ринит, фарингит, ларингит). У пациентов группы сравнения дольше, чем в основной группе, сохранялись катаральные симптомы (ринит, гиперемия зева) и кашель. Терапия ОРЗ препаратом биопарокс сокращает длительность заболевания, экономически более выгодно, так как уменьшает количество используемых препаратов; применение биопарокса позволяет снизить частоту использования системной антибактериальной терапии, что особенно актуально для пациентов с СД.**

### Литература

1. Wild S, Roglic G et al. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047–53.
2. Дедов И.И., Ремизов О.В., Петеркова В.А. Сахарный диабет второго типа у детей и подростков. *Сахарный диабет*. 2001; 4: 26–31
3. Chin-Hong PV. Infections in patients with diabetes mellitus: importance of early recognition? *Treatment and prevention. Adv. Stud. Med.* 2006;6(2):71–81.
4. Yue WL. Nasal mucociliary clearance in patients with diabetes mellitus. *J Laryngol Otol.* 1989 Sep;103(9):853–855.
5. Sachdeva A, Sachdeva OP, Gulati SP, Kakkar V. Nasal mucociliary clearance & mucus pH in patients with diabetes mellitus. *Indian J Med Res.* 1993 Dec;98:265–268.
6. Lipsky BA, Pecoraro RE, Chen MS, Koepsell TD. Factors affecting staphylococcal colonization among NIDDM outpatients. *Diabetes Care.* 1987 Jul–Aug;10(4):483–486.
7. Tazoon C. Skin and skin structure infections in the patient at risk: Carrier state of *Staphylococcus aureus*. *Am J Med.* 1984 May 15;76(5A):166–171.
8. Chandler FT, Chandler SD. Pathogenic carrier rate in diabetes mellitus. *Am J Med Sci.* 1977 May–Jun;273(3):259–265.
9. Sreebny LM, Yu A, Green A, Valdin A. Xerostomia in diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1992 Jul;15(7):900–904.
10. Chavez EM, Borrell LN, Taylor GV, Ship JA. Longitudinal analysis of salivary function in older diabetics and controls. *J. Dent. Res.* 2000;79 (Spec. is): Abst.N.1878.
11. Meurman JH, Collin HL, Niskanen L et al. Autonomic neuropathy and salivary secretion in NIDDM patients and control. *J. Dent. Res.* 1997; (76, Spec. is): Abst.N.2079.
12. Муминов А.И., Шамирзоев Н.Х., Джаббаров Н.Д.. Морфологические исследования слизистой оболочки носовой полости при сахарном диабете. *Вестн. Оториноларингологии* 1980;(4):39–42.
13. Quartulli F, Pasquier C, Seguelas MN, Girard V, Malbezit M, Pipy B. Fusafungine inhibits oxidative burst in macrophages during inflammatory responses. *Eur Respir J* 1996; 9: P2087.
14. German-Fattal M. Fusafungine: an antimicrobial agent for the local treatment of respiratory tract infections. *Clin Drug Invest* 1996; 12: 306-17. 29.
15. Яковлев С.В. Рациональная антибактериальная терапия инфекций верхних дыхательных путей: значение системных и местных антибиотиков. *Consilium Medicum* 2007; (3):32-38.