

Возможности применения Фромилида Уно в терапии гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у больных сахарным диабетом

☞ А.В. Гуров¹, Е.В. Бирюкова², М.А. Юшкина¹, В.В. Руденко¹

¹ Кафедра оториноларингологии Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

² Кафедра эндокринологии и диабетологии Лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

Статья посвящена проблемам лечения гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов у больных сахарным диабетом. Предложены варианты антибактериальной терапии, эффективной в отношении возбудителей инфекций ЛОР-органов (в том числе атипичных) у данной категории больных.

Ключевые слова: диабет, гнойное воспаление, ЛОР-органы, атипичная инфекция, кларитромицин, Фромилид Уно.

Гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов на современном этапе остаются актуальной и не до конца решенной проблемой. Несмотря на успехи в изучении этиологии и патогенеза данной нозологии, тенденции к уменьшению заболеваемости не отмечается, более того, с каждым годом численность заболевших растет. Это во многом связано с нерациональным и неоправданно широким применением антибиотиков, что способствует формированию антибиотикорезистентных штаммов. В связи с этим наблюдается нетипичное течение заболевания, а проводимое лечение оказывается неэффективным.

Известно, что гнойно-воспалительные заболевания составляют около 40% в структуре общей патологии ЛОР-органов. Это острый и хронический гнойный риносинусит, острый и хронический гнойный средний отит, хронический тонзиллит и паратонзиллит, отечно-инфильтративный и

флегмонозный ларингит. Течение данных заболеваний определяется различными факторами, среди которых: возраст пациента, наличие сопутствующей соматической патологии, вирулентность возбудителя и многие другие.

Однако особое значение гнойно-септическая инфекция приобретает в условиях пониженной реактивности организма и снижения иммунитета, обусловленных **сахарным диабетом (СД)**.

Сахарный диабет — синдром хронической гипергликемии и глюкозурии, обусловленный абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, которая приводит к нарушению всех видов обмена веществ, поражению сосудов (микро- и макроангиопатии), невропатии и патологическим изменениям в различных тканях и органах.

В связи с широким распространением и неуклонным ростом заболеваемости СД в настоящее время принимает масштабы неинфекционной пандемии. Это глобаль-

Контактная информация: Гуров Александр Владимирович, alex9999@indox.ru

ная медико-социальная проблема, решение которой во многих странах поставлено на уровень национальных задач. Учитывая особую склонность пациентов с СД к гнойной инфекции и высокую распространенность воспалительных заболеваний ЛОР-органов, становится очевидным, что сочетание этих патологий — явление отнюдь не редкое.

Так, по нашим данным, СД страдали 3% пациентов, находившихся в ЛОР-отделениях ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова с 2008 по 2010 г., причем у подавляющего большинства пациентов (98%) был СД 2-го типа. Следует подчеркнуть, что у 0,8% пациентов СД был диагностирован впервые.

В структуре ЛОР-патологии у данной категории пациентов преобладали воспалительные заболевания уха (49%), патология носа и околоносовых пазух встречалась в 33% случаев, заболевания глотки и гортани — в 18%.

Целью исследования явилось изучение особенностей течения заболеваний ЛОР-органов у больных СД и разработка адекватной антибактериальной терапии для этой группы пациентов. Мы обследовали 98 пациентов с гнойно-воспалительной патологией ЛОР-органов и СД.

Известно, что сочетание гнойной инфекции и СД является крайне неблагоприятным фактором, так как приводит к быстрой декомпенсации СД и кетоацидозу, на фоне которого происходит ухудшение течения гнойного процесса и распространение его на соседние анатомические области.

Среди предрасполагающих факторов, способствующих возникновению гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у больных СД, следует выделить прежде всего хроническую гипергликемию. На фоне гипергликемии происходит гликозилирование белков и создаются повышенные концентрации глюкозы практически во всех тканях организма, что является прекрасной питательной средой для микроорганизмов, большинство из которых обладает сахаролитической активностью. Кроме

того, макро- и микроангиопатии, а также невропатия способствуют повышению проницаемости кожных покровов и слизистых и снижению их барьерной функции. Помимо указанного механизма снижения общей резистентности макроорганизма, возникают нарушения общего и местного иммунитета, которые имеются у большинства больных СД.

Особенности течения гнойно-воспалительных заболеваний у больных СД обусловлены в значительной мере и самими возбудителями инфекции, вызывающими гнойно-септическое поражение ЛОР-органов. С целью оценки микробного состава в очагах воспаления мы выполнили микробиологическое исследование. Забор материала осуществляли стерильными тампонами с соблюдением правил асептики в транспортную среду, содержащую сердечно-мозговую отвар. В течение 1 ч материал доставлялся в микробиологическую лабораторию. В качестве материала мы использовали отделяемое из наружного слухового прохода, мазки с задней стенки глотки и из лакун миндалин, отделяемое, полученное при диагностических пункциях верхнечелюстных пазух, гной из абсцессов и фурункулов. Забор материала производили в день поступления пациента в стационар и до начала антибактериальной терапии.

Для выделения факультативно-анаэробных микроорганизмов использовали сердечно-мозговую агар (BBL, США) с 5% бараньей кровью, среды Левина и Плоскирева (НПО «Питательные среды», Махачкала, Россия). Посевы инкубировали в термостате и CO₂-инкубаторе при 37°C в течение 18–20 ч. Для выделения чистой культуры выросшие колонии пересевали на 5% кровяной агар. Идентификацию возбудителей осуществляли на полуавтоматических микробиологических анализаторах Sceptor и Crystal производства компании Becton Dickinson (США). В работе использованы диагностические системы № 431 Gram Positive Breakpoint ID Panel (Becton Dickinson, США) для идентификации

Возбудители гнойно-септических заболеваний ЛОР-органов у больных СД

Возбудитель	Доля пациентов, %
<i>Staphylococcus aureus</i>	36
<i>Staphylococcus KNS</i>	8
<i>Streptococcus spp.</i>	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
Enterobacteriaceae (<i>Proteus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i>)	4
Грибы родов <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i>	13
Атипичная флора (<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>)	4
Прочие	11
Роста бактерий нет	6

грамположительных штаммов и № 430 Gram Negative Breakpoint ID Panel (Becton Dickinson, США) для идентификации грам-отрицательных штаммов. Для определения чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам использовали метод бумажных дисков. Оценку полученных результатов проводили с помощью экспертной компьютерной программы DMC, основанной на принципах NCCLS (версия 1997 г.).

По результатам микробиологического исследования было установлено, что в качестве основного этиологического фактора в развитии гнойно-септических поражений ЛОР-органов у больных СД преобладала сахаролитическая флора: стрептококки и стафилококки — 56%. Помимо этого значимая роль в развитии активного гнойного процесса принадлежала синегнойной палочке: она высевалась в 6% случаев. В 13% случаев были выделены грибковые патогены, в 4% — хламидии и микоплазмы (таблица).

Необходимо отметить, что хламидийная и микоплазменная инфекции являются факторами, отягощающими течение воспалительных заболеваний ЛОР-органов у больных СД, так как не всегда удается про-извести раннюю диагностику атипичной флоры и подобрать этиотропное лечение.

Разумеется, ключевым фактором в лечении таких пациентов должна быть адекватная антибактериальная терапия. Однако на фоне декомпенсации СД даже самые эффективные и современные антибактериальные препараты не в состоянии купировать гнойный процесс. Поэтому прежде всего необходима коррекция гипергликемии и метаболических расстройств. Критериями компенсации в этом случае являются: гликемия натощак <6,5 ммоль/л, постпрандиальная гликемия <8,0–9,0 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин НвА_{1с} <7%.

Для достижения данных показателей в условиях гнойного воспаления в большинстве случаев необходимо перевести пациента на инсулинотерапию или, если пациент уже получает препараты инсулина, увеличить суточную дозу под строгим контролем уровня глюкозы крови и кетонов в моче. Существуют различные схемы назначения препаратов инсулина. Например, хорошо зарекомендовал себя беспииковый инсулин гларгин, применяемый 1 раз в сутки. Кроме того, возможно использование инсулиновых смесей (инсулин короткого действия + инсулин средней продолжительности действия) 2 раза в сутки. После разрешения гнойного процесса и компенсации показателей углеводного обмена можно перевести пациента на привычный пероральный прием сахароснижающих препаратов (например, комбинация глибенкламид + метформин).

Антибактериальную терапию следует проводить с учетом возможного возбудителя инфекции и соматического статуса пациента. В большинстве случаев в практике ЛОР-врача находят применение пенициллины и цефалоспорины как наиболее активные в отношении возбудителей инфекций ЛОР-органов. Однако особый микробный состав в очагах воспаления у больных СД и нарушения клеточного и гуморального иммунитета, приводящие к явлению незавершенного фагоцитоза, образованию биопленок и феномену интернализации (проникновение бактерий в клетки эпите-

лия слизистых), диктуют необходимость поиска антибактериального препарата, позволяющего решить все эти проблемы. В последнее время большой интерес у специалистов вызывают современные макролиды.

Макролиды — одна из самых безопасных групп антимикробных препаратов. По сравнению с тетрациклинами и фторхинолонами, которые теоретически можно было бы использовать для лечения подобных заболеваний, макролиды реже вызывают дисбиотические изменения в **желудочно-кишечном тракте (ЖКТ)** и мочеполовой системе и в меньшей степени способствуют формированию персистирующей формы хламидийной инфекции. Нежелательные реакции при приеме макролидов встречаются довольно редко. Наиболее частыми побочными эффектами являются симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, тяжесть в эпигастриальной области), которые, как правило, выражены умеренно и быстро проходят при приеме лекарств после еды.

Даже при длительном применении макролидов дисбактериоз ЖКТ развивается редко. Примечательно, что антибиотики из группы макролидов не обладают перекрестными аллергическими реакциями с препаратами, содержащими в своем составе β -лактамное кольцо (пенициллины, цефалоспорины), что дает возможность назначать их лицам с аллергическими реакциями на β -лактамные препараты. Низкая токсичность макролидов позволяет использовать их при беременности, в период лактации, а также в педиатрической практике для лечения недоношенных новорожденных и детей старшего возраста.

Макролиды относятся к ингибиторам белкового синтеза в клетках микроорганизма. Основу химической структуры макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от количества атомов углерода в лактонном кольце различают 14-, 15- или 16-членные макролиды. Механизм их действия связан со взаимодействием с 23S РНК-компонентом каталитического центра пептидилтрансферазы

50S субъединицы мембраноассоциированных рибосом бактериальных клеток. Связывание макролидов с рибосомами чувствительных клеток приводит к нарушению пептидилтрансферазной активности и ингибированию реакций транслокации и транспептидации, в результате чего нарушается нормальный процесс синтеза бактериального белка. Механизм действия макролидов обуславливает их активность в отношении атипичных возбудителей и избирательную токсичность для микроорганизмов (поскольку в макроорганизме отсутствуют 50S рибосомные субъединицы). Макролиды могут проникать в фагоцитирующие клетки, что потенцирует их эффект, а клиническая активность антибиотиков *in vivo* может проявляться даже в тех случаях, когда *in vitro* они неактивны.

Макролиды обладают широким антимикробным действием (примерно таким же, как и природные пенициллины) и антибактериальной активностью в отношении атипичных возбудителей ЛОР-инфекций (хламидии, микоплазмы). Благодаря быстрому накоплению макролиды легко проникают через слизистую оболочку дыхательных путей и уха. Отдельным достоинством этих препаратов является высокая концентрация в воспаленных тканях, экссудате барабанной полости и, что особенно важно, в лимфоидной ткани. Доказана эффективность современных макролидов в отношении интернализованных в толще эпителия стрептококков. Очень важен также тот факт, что в большинстве случаев у штаммов стафилококка, устойчивых к пенициллину, аминогликозидам и тетрациклину, сохраняется чувствительность к макролидам.

Спектр макролидных препаратов, применяемых в настоящее время в клинической практике, достаточно широк. Однако наибольшее значение в современной медицине и, в частности, в оториноларингологической практике имеют новые макролиды, среди которых особое место занимает 14-членный макролид кларитромицин (Фромилид).

Препарат Фромилид является биоэквивалентным эталону, т.е. имеет идентичные основные фармакокинетические параметры. Фромилид — наиболее сбалансированный макролид, обладающий стабильно высокой биодоступностью, достигающий терапевтических концентраций в сыворотке и создающий высокие внутриклеточные и внеклеточные концентрации. При пероральном приеме происходит частичное разрушение макролидов под действием соляной кислоты желудка. Из всех препаратов этой группы Фромилид является наименее чувствительным к соляной кислоте. Он не обладает кумулятивными свойствами, имеет низкие минимальные ингибирующие концентрации в отношении грамположительных бактерий и низкий потенциал развития резистентности. По сравнению с другими макролидами Фромилид обладает более широким спектром действия и более выраженной эффективностью в отношении основных патогенов, вызывающих острые гнойные инфекции ЛОР-органов (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*), а также активностью в отношении атипичных возбудителей. Данный антибиотик можно рекомендовать в качестве препарата выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекций у лиц молодого и среднего возраста и у детей. Препарат имеет минимальное количество побочных эффектов слабого и умеренного характера, не требующих его отмены.

Очевидно, что лучшие результаты терапии удастся достичь у пациентов благодаря возможности приема препарата 1 раз в сутки. Именно поэтому была создана новая,

современная форма кларитромицина, которой является препарат Фромилид Уно.

Фромилид Уно (в одной таблетке содержится 500 мг) — препарат с технологией пролонгированного высвобождения (*prolonged release*), позволяющей поддерживать постоянную концентрацию антибиотика и обуславливающей возможность его однократного применения. Это особенно актуально для пациентов, страдающих СД и вынужденных ежедневно принимать большое количество лекарственных препаратов (сахароснижающие, статины, дезагреганты, метаболические препараты и др.). Кроме того, в пользу применения препарата у данной категории пациентов свидетельствует его иммуномодулирующий эффект. Проникая внутрь макрофагов, фибробластов, нейтрофильных лейкоцитов, Фромилид Уно способен транспортироваться вместе с клетками, оказывая антимикробное действие непосредственно в очаге воспаления.

Анализируя полученные результаты, необходимо отметить, что описанные патофизиологические особенности формирования гнойно-септических очагов инфекции у больных СД предполагают назначение комбинированной терапии, основу которой должны составлять препараты для коррекции гликемии в сочетании с антибиотиками, обладающими эффективностью в отношении всех возможных форм течения инфекционного процесса в данных условиях. Таким препаратом, безусловно, является Фромилид Уно.

*С рекомендуемой литературой
вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Fromilid Uno for ENT Purulent Diseases in Patients with Diabetes Mellitus

A.V. Gurov, E.V. Birukova, M.A. Ushkina, and V.V. Rudenko

The article deals with the treatment of ENT purulent diseases in patients with diabetes mellitus. The authors suggest antibiotic therapy effective against ENT infectious agents including atypical agents in such patients.

Key words: diabetes mellitus, ENT purulent diseases, atypical infection, clarithromycin, Fromilid Uno.