

© Карпова Е.П., Тулунов Д.А., 2008

Е.П. Карпова, Д.А. Тулунов

ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

В педиатрии 28–30% среди всех заболеваний верхнего отдела дыхательных путей приходится на заболевания полости носа и околоносовых пазух. 50% детей с острыми риносинуситами (ОРС) продолжают страдать этой болезнью и во взрослом возрасте [1]. ОРС является наиболее частым осложнением ОРВИ во всех возрастных группах, развиваясь в 0,5–10% случаев [2].

Развитию вирусной инфекции способствует множество факторов: общее и местное переохлаждение, климатические условия, резкие перепады температуры и влажности окружающей среды, характер питания, переутомления, стрессовые ситуации, щелочной характер рН носового секрета, гипогаммаглобулинемия, дефицит сывороточного IgG и sIgA и др. Как только вирус проник в эпителиальную клетку и начинается его репликация, формируется воспалительный и иммунный ответ организма. Основные его проявления: вазодилатация, повышение сосудистой проницаемости, клеточная инфильтрация, продукция различных медиаторов воспаления. Кроме того, усиливается выделение слизи из серозных и слизистых желез, раздражаются чувствительные нервные рецепторы в эпителиальном и субэпителиальном слоях. Наблюдаются грубые морфологические изменения в эпителиальном слое, проявляющиеся десквамацией эпителиальных клеток, ультраструктурными изменениями поверхности реснитчатых клеток и самих ресничек. Уже через несколько часов после начала острого ринита отмечается прекращение цилиарной активности мерцательного эпителия. Десквамация эпителиальных клеток на отдельных участках эпителиального пласта вплоть до обнажения базальной мембраны ведет к трансудации тканевой жидкости через поврежденные участки эпителия. Наблюдаемые изменения в эпителиальном слое при остром воспалении, ведущие к нарушению первого защитного барьера слизистой оболочки, создают тем самым благоприятные условия для присоединения микробной флоры и развитию бактериального риносинусита. Некоторые бактерии, в свою очередь, также продуцируют цитоингибирующие факторы, которые угнетают цилиарную активность, задерживая удаление секрета с поверхности слизистой оболочки.

Многочисленные бактериальные продукты могут повреждать нормальные реснитчатые клетки и способствовать адгезии микроорганизмов к

слизистой оболочке. Вследствие повреждения эпителия и клеточной десквамации, вызванной бактериальными, механическими, химическими и другими воспалительными факторами, происходит инвазия микроорганизмов в слизистую оболочку и начинается второй этап воспаления, проявляющийся местной и общей воспалительной реакцией. Одним из ранних изменений, возникающих в ответ на повреждение, является сосудистая реакция, характеризующая начало воспалительного процесса. Реакция микрососудистого русла возникает одновременно с повреждением. Преобладающей реакцией микрососудистого русла является вазодилатация.

При гипертрофии глоточной миндалины (аденоиды) и ее воспалении (аденоидит) создающееся в области хоан препятствие воздушному потоку приводит к затруднению носового дыхания (назофарингеальная обструкция), угнетению транспортной функции мерцательного эпителия, застою секрета в полости носа, вазодилатации и увеличению размеров носовых раковин, а также к активизации сапрофитной микрофлоры. При возникновении гиповентиляции и цилиарной дисфункции персистирующая на поверхности глоточной миндалины условно-патогенная микрофлора быстро колонизирует задние отделы полости носа, резко увеличивая степень обсеменения полости носа, провоцируя поддержание или возникновение воспалительного процесса полости носа. В свою очередь, длительно текущий и нелеченый воспалительный процесс в полости носа и околоносовых пазухах может осложниться аденоидитом.

Учитывая этиологию и патогенез, основными направлениями в лечении ОРС у детей являются следующие:

- эрадикация патогенной микрофлоры;
 - восстановление нормальной аэрации околоносовых пазух;
 - восстановление мукоцилиарного клиренса.
- Основными методами эрадикации патогенной микрофлоры являются следующие:
- ирригационная терапия — орошение полости носа и носоглотки стерильными соляными растворами;
 - антибактериальная терапия (системная или топическая).

Последние исследования в Европе и Северной Америке показали, что лечение и дальнейшая про-

филактика любого хронического воспалительного процесса носа и носоглотки должны начинаться с приучения ребенка и его родителей к ежедневным гигиеническим процедурам полости носа и носоглотки, в основе которых лежит интраназальная ирригация изотонического соляного раствора, проводимая как минимум 2–3 раза в сутки с последующим тщательным туалетом полости носа. Ирригационная терапия позволяет удалять большую часть вирусов, бактерий, аллергенов и других микрочастиц с поверхности слизистой оболочки полости носа и носоглотки, устраняя тем самым причину воспалительного процесса. При остром заболевании или обострении хронического процесса частота промываний носа должна быть увеличена до 5–6 раз в сутки [3, 4]. Особое внимание уделяется методу доставки препарата в полость носа: с целью профилактики лучше использовать системы мелкодисперсного распыления; для купирования острого процесса в полости носа или носоглотке, сопровождающегося скоплением вязкого или гнойного секрета, — системы с более сильным напором струи раствора. Однако надо помнить, что чрезмерное повышение давления в носоглотке может привести к забросу вводимого раствора и секрета в слуховую трубу или полость среднего уха. В большинстве случаев основой для препаратов ирригационной терапии служит изотонический (физиологический) раствор. При течении выраженного гнойного процесса в полости носа или носоглотке целесообразно применение коротким курсом (3–5 дней) гипертонического (3,8%) раствора NaCl. Применение гипотонических растворов крайне нежелательно по причине резкого угнетения цилиарной активности [5].

При гнойных формах риносинуситов всегда целесообразно рассмотреть вопрос о применении антибактериальных препаратов. В педиатрической практике предпочтение отдается антибактериальным препаратам для местного применения.

Показанием к проведению системной антибактериальной терапии являются следующие:

- стойкое повышение температуры тела без тенденции к снижению более 5 дней от начала заболевания на фоне течения гнойного риносинусита;
- осложненные формы риносинуситов (острые средние отиты, риноорбитальные и внутричерепные осложнения и др.).

При назначении системного антибиотика препаратом выбора является амоксициллин или его комбинация с ингибиторами β -лактамаз, а также цефалоспорины II поколения. К препаратам резерва относятся азитромицин, кларитромицин или цефалоспорины III поколения.

В остальных случаях препаратами выбора являются топические антибактериальные препараты. Существует ряд требований, которым должен соответствовать топический антибактериальный препарат для интраназального применения:

- широкий спектр действия на патогенную бактериальную флору;
- низкая токсичность препарата;
- отсутствие угнетения мукоцилиарного клиренса;
- оптимальная форма доставки (дозированный спрей);
- хорошие аппликативные свойства на слизистой оболочке полости носа;
- возможность применения у детей раннего возраста.

К сожалению, на сегодняшний день на российском фармрынке имеется весьма скудный выбор антибактериальных препаратов для местного применения и большинство из них не соответствуют некоторым вышеперечисленным предъявляемым требованиям.

Спорным остается вопрос о назначении антисептических препаратов при ОРС по причине отсутствия доказательной базы их эффективности и безопасности применения в детской оториноларингологии.

Восстановление нормальной аэрации околоносовых пазух достигается путем удаления секрета из полости носа и носоглотки, устранения отека слизистой оболочки полости носа и носоглотки. Для эффективного туалета полости носа в амбулаторных условиях применяются препараты ирригационной терапии, о которых было сказано выше. Устранение отека слизистой оболочки полости носа чаще всего осуществляется путем применения деконгестантов. В современной педиатрической практике предпочтение отдается топическим препаратам (системные адреномиметики противопоказаны детям до 12 лет) — ксилометазолину и оксиметазолину, применение которых дает длительный и выраженный сосудосуживающий эффект. Так, на основании данных передней активной ринометрии было установлено, что интраназальное применение ксилометазолина у людей с ОРС дает увеличение суммарного объемного воздушного потока (СОП), проходящего через полость носа, на 33%, тогда как после местного применения препарата фенилэфрина — только 17% [6]. Однако есть и отрицательные моменты, связанные с применением деконгестантов:

- цилиотоксичность — выраженное угнетение цилиарной активности реснитчатого эпителия полости носа за счет содержания в топических деконгестантах консервантов-антисептиков (бензалкония хлорид, моногидратлимонной кислоты и др.);
- резорбтивное действие — у детей препараты нередко вызывают выраженную брадиаритмию, что наиболее выражено у препаратов нафазолина и тетризолина, а наименьшей токсичностью обладает фенилэфрин;
- развитие тахифилаксии при длительном применении (особенно у детей с аллергическим ринитом).

Также стоит отметить низкую эффективность применения деконгестантов у детей с ОРС, ассоциированными с аденоидитами на фоне выраженной гипертрофии аденоидных вегетаций. Это связано с небольшим количеством адренорецепторов на поверхности слизистой оболочки глоточной миндалины и их отсутствием в ткани самой миндалины. Альтернативой в данном случае являются препараты фитониринга и гомеопатические препараты, обладающие комплексным (противовоспалительным, антиоксидантным, иммуномодулирующим, секретолитическим) действием на слизистую оболочку полости носа, околоносовых пазух и носоглотки. Выраженным противовоспалительным действием на слизистую оболочку полости носа и носоглотки обладает препарат Эреспал (фенспирид гидрохлорид). У фенспирида гидрохлорида имеется комплексное противовоспалительное действие благодаря воздействию на метаболизм арахидоновой кислоты и уменьшению образования лейкотриенов и простагландинов; уменьшению синтеза фактора некроза опухоли α и свободных радикалов; антагонистической активности к H_1 -гистаминовым рецепторам и α_1 -адренорецепторам [7, 8]. Фенспирид гидрохлорид оказывает положительное воздействие при терапии острых и хронических воспалительных заболеваний респираторного тракта, что подтверждено результатами многочисленных международных исследований и широким российским опытом применения препарата [9–11].

Одним из ключевых условий достижения стабильного положительного результата в терапии ОРС является активация и поддержание работы мукоцилиарного транспорта. С этой целью в схему лечения ОРС обязательно должны быть включены мукоактивные препараты. В современной оториноларингологической практике предпочтение отдается препаратам карбоцистеина и амброксола. Препараты ацетилцистеина применяются преимущественно в формах для местного применения с целью минимизации риска развития побочных явлений (бронхоспазма, нарушения синтеза sIgA, нарушения всасывания некоторых антибактериальных препаратов). Выраженным секретолитическим действием обладают некоторые препараты фитониринга и комплексные гомеопатические препараты.

Таким образом, современный подход к терапии ОРС у детей с хроническими аденоидитами требует лечения, учитывающего все звенья патогенеза данной патологии. С целью повышения комплаентности предпочтение отдается препаратам, обладающим комплексным действием. Одним из таких препаратов на российском фармако-

логическом рынке является Биопарокс (Сервье, Франция). Биопарокс представляет собой экстракт из мицелия гриба рода *Fusarium lateritium*. Его активность распространяется на большинство микроорганизмов, ответственных за развитие инфекции и суперинфекции дыхательных путей, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Moraxella catarrhalis*. Биопарокс также обладает антиадгезивной активностью по отношению к *Haemophilus influenzae* [12]. Препятствуя распространению и размножению бактерий, обуславливающих повреждение слизистой оболочки, Биопарокс участвует в снижении местной воспалительной реакции, редуцируя симптоматику риносинусита. Следует отметить, что прямое противовоспалительное действие Биопарокса было убедительно показано в экспериментальных исследованиях на клеточном и молекулярном уровнях. Биопарокс обладает выраженным противовоспалительным эффектом: подавляя секрецию молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) и экспрессию фактора некроза опухолей на макрофагах, фузафунгин способствует уменьшению продукции и высвобождения медиаторов воспаления активными Т-лимфоцитами, подавляя при этом синтез свободных радикалов кислорода и выброс ранних интерлейкинов воспаления [13, 14]. Также важно отметить, что размер частиц фузафунгина в среднем составляет 0,78 микрона, что позволяет Биопароксу, в отличие от других спреев и аэрозолей, легко проникать в труднодоступные участки дыхательных путей, в том числе в околоносовые пазухи и носоглотку [15]. По данным последних исследований, интраназальное применение Биопарокса улучшает мукоцилиарный транспорт у больных ОРС [16] и не влияет на цилиарную активность клеток реснитчатого эпителия [17].

Из всех существующих в настоящее время антибактериальных препаратов, применяемых местно при ринитах и синуситах, наиболее подробно изучен именно фузафунгин [18]. Эффективность Биопарокса в лечении воспалительных заболеваний носа и носоглотки у детей доказана рядом отечественных исследований [19, 20].

Что очень важно, для Биопарокса характерна отличная переносимость: побочные и нежелательные явления выявляются лишь у 1,94% пациентов [21]. Биопарокс разрешен к применению у детей старше 2,5 лет, беременных женщин и кормящих матерей.

Таким образом, учитывая вышеизложенные данные, препарат Биопарокс может быть рекомендован к использованию в комплексной терапии ОРС у детей с хроническими аденоидитами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barret JG, Gonzales R, Besser RE et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. Ann. Intern. Med. 2001; 134: 479–486.

2. Богомильский М.П., Страчунский Л.С. Рациональ-

ная терапия острых и хронических синуситов. <http://www.mediasphera.ru/mjmb/2000/4/r4-00-6.htm>

3. Fearon M, Bannatyne, RM, Fearon BW et al. Differential bacteriology in adenoid disease. Journal of Otolaryngology. 1992; 21: 434–436.

4. *McClay JE*. Resistant bacteria in the adenoids: a preliminary report. *Archives of Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2000; 126: 625–629.
5. *Тулупов Д.А., Карпова Е.П.* Болезни уха, горла, носа в детском возрасте. Национальное руководство. Под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой М.: Изд-во «ГЕОТАР-Медиа», 2008: 116–138.
6. *Andersson KE, Bende M*. Adrenoceptors in the control of human nasal mucosal blood flow. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 1984; 98: 543–547.
7. *Evrard Y, Kato G, Bodinier MC, Chapelain B*. Single dose pharmacokinetics of fenspirid hydrochloride: phase I clinical trial. *Eur. Resp. Rev*. 1991; 2: 33–40.
8. *Pipy B, Evrard Y*. Inflammation experimentale et effets du fenspirid sur les cytokines, les metabolites de l'acide arachidonique et la migration cellulaire. *Lettre du Pharmacologue*. 1992; 6 (7): 13–19.
9. *Учайкин В.Ф., Степанов А.Н., Харламова Ф.С. и др.* Лечение эреспалом ОРЗ у детей. *Педиатрия*. 2001; Специальный выпуск: 74–77.
10. *Самсыгина Г.А. и др.* Результаты многоцентрового исследования эффективности фенспирида гидрохлорида (Эреспала) при лечении острой респираторной инфекции у детей. *Педиатрия*. 2002; 2: 81–85.
11. *Эрдес С.И.* Патогенетические основы применения и эффективность фенспирида в педиатрической практике. *Вопр. совр. педиатрии*. 2004; 2 (1): 14–18.
12. *German-Fattal M*. Adherence of *Haemophilus Influenzae* to human epithelial cells. *Eur. Resp*. 1989; 2 (18): 454.
13. *German-Fattal M*. Expression and modulation of ICAM-1 and TNF- α and RANTES in human alveolar macrophages from lung-transplant recipients in vitro. *Transpl. Immunol*. 1998; 6: 1983–1992.
14. *White RR, Mattenberg L, Giessinger N*. Activite anti-inflammatoire de la fusafungine: role des macrophages. *Maladies et Medicaments (Drugs and Diseases)*. 1987; 3: 77–82.
15. *Вавилова В.П., Гаращенко Т.И., Богомилский М.Р., Перевощикова Н.К., Фюзифонжин (Биопарокс)* в лечении обострений хронического аденоидита у детей. *Вопр. совр. педиатр*. 2002; 1 (6): 38–42.
16. *Козлов В.С., Шиленкова В.В., Державина Л.Л., Крамной А.И.* Влияние препарата Биопарокс на слизистую оболочку полости носа при остром катаральном риносинусите. *Вестн. отоларингологии*. 2007; 4: 45–48.
17. *Субботина М.В., Холбоева Б.А.* Влияние препаратов, применяемых для топической терапии ринитов, на состояние мукоцилиарного транспорта носовой полости здоровых людей. *Рос. ринол*. 2008; 2: 46.
18. *German-Fattal M*. Fusafungine, an antimicrobial agent for the local treatment of respiratory tract infections. *Clin. Drug Invest*. 1996; 6: 308–317.
19. *Козлов В.С., Карпов В.А.* Роль местной терапии в лечении хронического аденоидита. <http://medinfo.ru/article/100/118236/>
20. *Коровина Н.А., Овсянникова Е.М., Заплатников А.М.* Топическая антибактериальная терапия острых респираторных инфекций у детей с хроническими заболеваниями. http://www.consilium-medicum.com/media/pediatr/05_01/26.shtml
21. *Самсыгина Г.А., Фитилев С.Б., Левин А.М.* Биопарокс в лечении острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей (по материалам многоцентрового исследования по программе ЧИБИС). http://www.consilium-medicum.com/media/pediatr/05_02/8.shtml

РЕФЕРАТЫ

МНОЖЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ БИОМАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Правильный диагноз нетяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) бывает трудным, так как дети часто обращаются к врачу без указаний в анамнезе на травму и с неспецифической клинической симптоматикой (например, с жалобами на рвоту). Ранее проведенные исследования показывают, что определение биомаркеров (БМ) может быть скринингом на повреждение мозга у подобных больных, но эти исследования были сосредоточены только на малом числе БМ. Мы предположили, что использование технологии мультиплексных панелей позволит выявить отличия в профиле БМ сыворотки у детей с ЧМТ и у детей без травмы. Мы сравнивали концентрацию 44 БМ сыворотки у 16 детей раннего возраста с нетяжелой ЧМТ и у 20 детей без повреждения мозга. По 9 из 44 БМ отмечалась достоверная разница между группа-

ми. Наибольшей была разница в уровнях сосудистых молекул клеточной адгезии (СМКА) ($p < 0,00$) и ИЛ6 ($p < 0,00$); при этом ИЛ6 после травмы повышался, а уровень СМКА — снижался. Используя определение ИЛ6 и СМКА в диагностическом алгоритме, мы могли различать группы с чувствительностью 87% и специфичностью 90%. Эти результаты позволяют предположить, что профиль БМ сыворотки после легкой ЧМТ заметно изменяется. Необходимы дальнейшие исследования для определения, какие именно БМ могут быть скрининговым тестом на повреждение головного мозга у детей с неспецифической симптоматикой.

Berger RP, Ta'asan Sh, Rand Alex et al.
Pediatric Research. 2009; 65 (1): 97–102.