

## НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНОСИТА

Добрецов К.Г.<sup>1</sup>, Лопатин А.С.<sup>2</sup>, Столяр С.В.<sup>3,4</sup>,  
Сипкин А.В.<sup>1</sup>, Ладыгина В.П.<sup>5</sup>, Пронина Ю.В.<sup>6</sup>

УДК: 616.211-002.2-08

<sup>1</sup>Дорожная клиническая больница на станции Красноярск;<sup>2</sup>Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова;<sup>3</sup>Институт физики СО РАН, Красноярск;<sup>4</sup>Сибирский федеральный университет, Красноярск;<sup>5</sup>Международный научный центр исследований экстремальных состояний организма при Президиуме КНЦ СО РАН, Красноярск;<sup>6</sup>ООО «Лор-нет», Красноярск.

## Резюме

Настоящее исследование посвящено изучению нового способа местного введения антибиотиков при лечении хронического риносинусита с помощью магнитных наночастиц и внешнего магнитного поля. Было пролечено 64 больных с обострением хронического риносинусита, из них 31 пациент местно применял наночастицы, ассоциированные с антибиотиком амоксицилин. Антибиотик в количестве 1,2 г растворяли в 5 мл раствора наночастиц. Полученный раствор вводили в полость носа на турундах, с последующим магнитовоздействием в течение 20 минут. В результате, на 5 сутки выраженность эндоскопических критериев воспаления у больных, леченных наночастицами с антибиотиком, была меньше (2,3±0,5 балла), чем при традиционной терапии (3,2±0,2 балла); бактериальная обсемененность скуднее (*Staphylococcus* – 10<sup>4</sup> КОЕ/мл, против 10<sup>7</sup> КОЕ/мл в контроле, *Streptococcus* – 10<sup>3</sup> КОЕ/мл, против 10<sup>6</sup> КОЕ/мл в контроле и *Enterobacteriaceae* – 10<sup>2</sup> КОЕ/мл, против 10<sup>4</sup> КОЕ/мл в контроле), а цитологическая картина лучше – наблюдался регенеративно-воспалительный характер, тогда как в контроле в цитограмах доминировало воспаление. Положительные результаты исследования позволяют рекомендовать использование наночастиц с амоксицилином к широкому применению в практической оториноларингологии.

**Ключевые слова:** наночастицы, магнитное поле, хронический риносинусит, антибиотики, местная терапия.

Проблема хронического риносинусита является одной из актуальных в оториноларингологии, занимая первое место среди всех хронических воспалительных заболеваний. В среднем около 5–15% взрослого населения и 5% детей страдают той или иной формой хронического синусита, а больные, госпитализированные по поводу болезней околоносовых пазух, составляют примерно 2/3 от общего числа пациентов специализированных стационаров [8].

В последние десятилетия произошел существенный прогресс в изучении этиопатогенеза этого заболевания, и первую очередь это связано с появлением современного диагностического оборудования: микроскопы, эндоскопы, компьютерные томографы и пр. [7]. Однако, при этом, количество новых методов консервативного лечения хронического риносинусита невелико. Возможно, это произошло из-за снижения появления лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке – менее чем один препарат в год на одну компанию [1].

На сегодняшний день в медицинских кругах широко обсуждается идея создания лекарственных форм, обеспечивающих направленную доставку веществ к месту действия. Весьма интенсивно ведутся исследования по из-

## NEW RHINOSINUSITIS TREATMENT METHOD

Dobretsov K.G., Lopatin A.S., Stolyar S.V.,  
Sipkin A.V., Ladygin V.P., Pronina Yu.V.

The article features a research on the new method of local administration of antibiotics in the treatment of active rhinosinusitis by magnetic nanoparticles and external magnetic field. 64 patients were treated with chronic rhinosinusitis: 31 patients – local use of nanoparticles with amoxiclav. Antibiotics in amount of 1,2 g were diluted in 5 ml of nanoparticles' solution. The solution was introduced into the nasal cavity on gauze trailers and exposed to magnetic field during 20 minutes. Results: Endoscopic score (degree of inflammation) were reduced after treatment by antibiotics with nanoparticles (2,3 ±0,5 indices) in comparison with traditional treatment (3,2±0,2 indices); bacterial count (*Staphylococcus* – 10<sup>4</sup>КОЕ/мл, versus 10<sup>7</sup>КОЕ/мл in control, *Streptococcus* – 10<sup>3</sup>КОЕ/мл, versus 10<sup>6</sup>КОЕ/мл in control and *Enterobacteriaceae* – 10<sup>2</sup>КОЕ/мл, versus 10<sup>4</sup>КОЕ/мл in control); nasal cytology showed signs of both regeneration and inflammation in the study group, in the control group – signs of active inflammation prevailed. Thus, results of the study proved efficacy of local therapy with antibiotic-associated magnetic nanoparticles in treatment of chronic rhinosinusitis.

**Keywords:** nanoparticles, magnetic field, chronic rhinosinusitis, antibiotics, local therapy.

учению возможности использования носителей лекарств в виде наночастиц [2, 11, 10, 12].

Под термином наночастицы принято понимать коллоидные частицы размером от 10 до 1000 нанометров, состоящие из макромолекулярного биодegradирующего и биосовместимого материала, в который активно внедрено лекарственное вещество [6, 9].

Однако, проблема направленного транспорта антибиотиков с помощью полимерных наночастиц ввиду малочисленности, разрозненности и противоречивости фактических данных по фармакокинетике и химиотерапевтической активности к настоящему времени не решена.

Для направленного действия антибактериальных средств при лечении обострения хронического риносинусита мы сочли целесообразным использовать магнитные наночастицы, а внешнее магнитное поле – в качестве движущей силы.

## Цель исследования

Повысить эффективность лечения хронического риносинусита в стадии обострения за счет направленной

доставки антибиотика в ткани с помощью магнитных наночастиц.

Материалы и методы исследования. В течение 2006-2009 гг. на базе ЛОР отделения Дорожной клинической больницы ст. Красноярск нами было пролечено 64 больных с обострением хронического риносинусита: 35 мужчин (54,7%) и 29 женщин (45,3%).

По возрасту преобладали больные от 40 до 49 лет (29,6%). Наибольшее число обследованных (44 человека; 68,7%) было с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет. Важным параметром, отражающим тяжесть и интенсивность патологии, было количество обострений воспалительного процесса в околоносовых пазухах в определенный промежуток времени, по поводу которых больной ранее обращался за медицинской помощью. Типичной оказалась повторяемость обострений заболеваний 2 раза в год (36 человек; 56,5%), чаще весна/осень. У каждого пятого пациента имелись 3 и более обострений хронического процесса, что может свидетельствовать о тяжести последнего, сниженной реактивности организма и недостаточной эффективности предыдущих курсов терапии. Все пациенты трудились на Красноярской железной дороге, большинство из них на открытом воздухе при любых погодных условиях. Социально-бытовые условия у всех больных были расценены ими как относительно удовлетворительные, т.е. они имели постоянную работу и место жительства, материальное состояние семьи позволяло поддерживать достаточный уровень питания.

Наиболее типичным оказалось двухстороннее гнойное поражение верхнечелюстных пазух и клеток решетчатого лабиринта (48 больных, 75%), одностороннее воспаление верхнечелюстных пазух наблюдалось у 11 пациентов (17,2%), лобных пазух – у 5 человек (7,8%). У 2 больных (3,1%) определялся пансинусит. Установлено, что до начала лечебных мероприятий патологический процесс имел риногенный, бактериальный, неосложненный характер.

Всем больным с риносинуситом проводилась системная антибактериальная терапия, включающая пероральное употребление ингибиторозащищенного полусинтетического пенициллина Амоксициклава, «Sandos» (Австрия), в дозировке 1г в двукратном применении в течение 7 дней. Кроме этого, применялись назальные деконгестанты (нафтизин 0,05% по 2 капли 2 раза в день – 7 дней), а также промывание носа по Проетцу (1 раз в день 10 дней).

В зависимости от методов местного лечения все больные были распределены на 2 примерно равные группы:

Группа I – состояла из 31 больного с обострением хронического риносинусита, которым наряду с описанным базисным комплексом лечебных мероприятий применялось местное лечение магнитными наночастицами, ассоциированными с антибиотиком амоксициллина клавулататом – Амоксициклав, «Сандоз», Швейцария (одна процедура в день в течение 7 дней).

Группа сравнения состояла из 33 больных с обострением хронического риносинусита, которые получали только базисное лечение в сочетании с обычной физиотерапией (сеансы магнитотерапии на область носа и верхнечелюстных пазух в течение 7 дней) без использования ассоциированных с антибиотиком наночастиц.

Для проведения сеансов магнитотерапии, также как и для направленной доставки наночастиц в оперированные ткани использовали аппарат «Полус-101» (с градиентом 4–6 мТл/мм и величиной магнитной индукции 10,14–19,56 мТл).

В качестве магнитных наночастиц применяли частицы минерала ферригидрита ( $5\text{Fe}_2\text{O}_3 \times 9\text{H}_2\text{O}$ ), которые были получены в результате культивирования бактерий *Klebsiella oxytoca* в Институте биофизики СО РАН в г. Красноярске. Бактерии были выделены из сапропеля озера Боровое Красноярского края.

Наночастицы ферригидрита размером 2–5 нм обладают уникальными магнитными свойствами: в них сосуществует антиферромагнитный порядок, который обеспечивает возможность магнитного управления этими природными объектами.

Выполненные ранее исследования свидетельствовали об отсутствии цитотоксичности наночастиц [4]. Кроме этого, в результате экспериментальных исследований была доказана способность антибиотика соединяться с наночастицами и диффундировать под воздействием магнитного поля в слизистую оболочку, хрящевую и костную ткани [5].

Таким образом, порошок амоксициклава, используемый для парентерального введения, в количестве 1,2 г растворяли в 5 мл приготовленного раствора магнитных наночастиц ферригидрита. Полученный раствор в количестве 2–3 мл вводили в полость носа на турундах, после чего индукторы аппарата «Полус-101» с двух сторон прикладывались к скатам носа. Продолжительность магнитовоздействия составляла 20 минут. Длительность сеансов – 7 дней.

В качестве оценки результатов исследования нами применялись анкетирование, эндоскопия полости носа, цитологическое и бактериологическое исследования.

Для цитологического контроля за течением воспалительного процесса использовался метод, предложенный М.Ф. Камаевым (1954) [3]. Мазок со слизистой полости носа переносился на предметное стекло, затем его фиксировали в абсолютном метаноле в течение 5 минут, высушивали на воздухе и окрашивали по Романовскому-Гимза в течение 40 минут. Подсчет в мазках производился под микроскопом на 500 клеточных элементов при увеличении в 40 и 90 раз. Цитологическое исследование проводилось на 1, 5 и 10 сутки лечения.

Выделение микроорганизмов проводили на трех питательных дифференциально-диагностических средах. Для выделения микрофлоры использовали желточносолоевой агар, кровяной агар и агар Эндо. При микроскопировании нативного материала использовали окраску

по Граму. Выросшие колонии изолировали в чистую культуру для дальнейшей идентификации. О чистоте культуры судили с помощью визуального и микроскопического контроля. Бактериологическое исследование проводилось путем забора носового секрета из полости носа на 1 и 7 сутки лечения.

### Результаты исследования

Динамика уменьшения жалоб больных обеих групп имела определенные отличия. Так, выделения из носа и заложенность носа у больных группы сравнения на 5 сутки лечения регистрировались у 23 (69,7%) и 19 (57,6%) больных соответственно. Аналогичные жалобы больные I группы в этот же период предъявляли реже – 11 (35,5%) и 9 (29%) пациентов ( $p < 0,05$ ). На 10 сутки традиционного лечения жалобы сохранялись у 1/3 больных (10 человек; 30,3%). В группе I на 10 день жалобы на выделения из носа и заложенность носа предъявляли лишь 4 пациента (12,9%) ( $p < 0,01$ ).

При эндоскопическом исследовании полости носа в первые сутки болезни у всех больных с риносинуситом отмечались гиперемия, отек, влажность слизистой оболочки, обильные слизисто-гнойные выделения из носа. Интенсивность этих критериев оценивалась в баллах. В результате, в 1 сутки у больных группы сравнения сумма баллов равнялась  $4,7 \pm 0,6$ , а в группе I –  $4,8 \pm 0,3$  балла. На 5 сутки лечения выраженность эндоскопической картины у больных I группы уменьшилась и составила  $2,5 \pm 0,2$  балла (рис. 1), а в группе сравнения –  $3,1 \pm 0,5$  балла ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). К 10 суткам явления воспаления в полости носа купировались практически у всех больных группы I, интенсивность эндоскопических критериев равнялась  $0,3 \pm 0,1$  балла (рис. 3). У пациентов группы сравнения явления воспаления на 10 сутки сохранялись ( $1,2 \pm 0,4$  балла,  $p < 0,01$ ) (рис. 4).

При цитологическом исследовании мазков-отпечатков слизистой оболочки носа выявлено, что в 1 сутки лечения в обеих группах цитограммы были дегенеративно-воспалительного и воспалительного типа - нейтрофилы  $74,2 \pm 11,3$  в п/зр., клетки респираторного эпителия с дистрофическими изменениями, бокаловидные клетки в большом количестве с явлениями гиперплазии. На 5 сутки лечения количество нейтрофилов у больных группы сравнения уменьшилось ( $42,9 \pm 8,8$  в п/зр). Однако, дистрофические изменения респираторного эпителия сохранялись. Применение магнитных наночастиц с антибиотиком у больных I группы привело к уменьшению воспалительной реакции и стимуляции процессов регенерации. Материал в цитограммах был представлен пластами метаплазированного эпителия, разрозненными клетками респираторного эпителия с явлениями неравномерной умеренной гипертрофии. Элементы воспаления почти отсутствовали. Тип цитограмм у больных I группы исследования приобретал воспалительно-регенеративный характер ( $p < 0,001$ ). Элиминация возбудителя из очага приводила к усилению макрофагальной реакции,

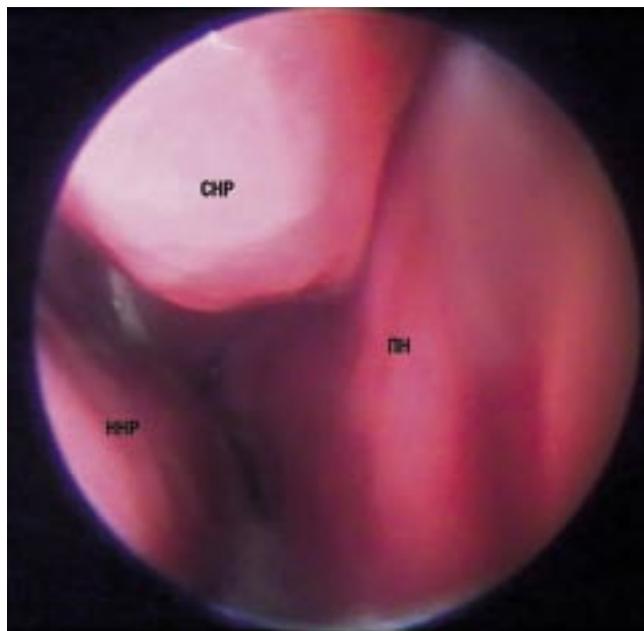
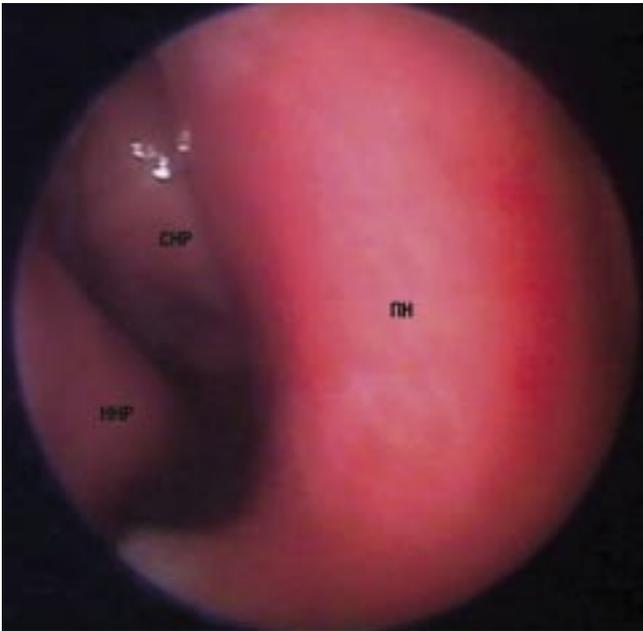


Рис. 1. Эндоскопическая картина полости носа пациента группы I на 5 сутки лечения. Незначительный отек и гиперемия слизистой оболочки носа

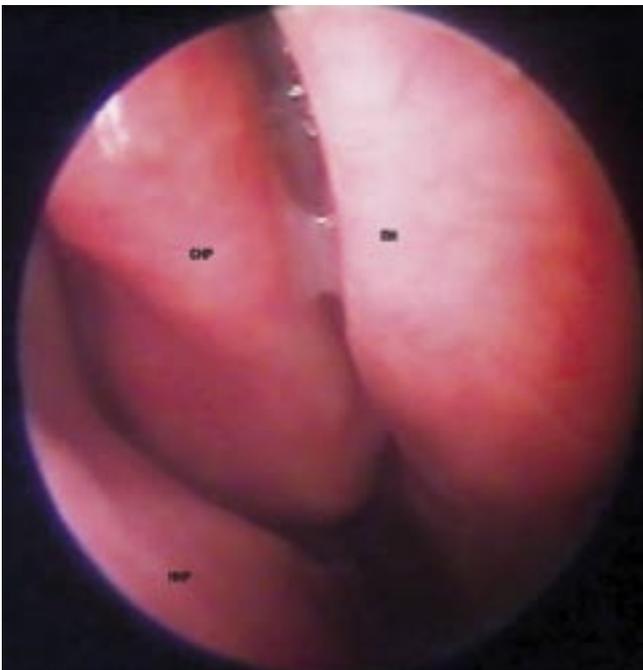


Рис. 2. Эндоскопическая картина полости носа пациента группы сравнения на 5 сутки лечения. Отек и гиперемия слизистой оболочки носа сохраняются, наличие гнойного отделяемого под средней носовой раковиной

завершению фагоцитоза и раннему появлению фибробластов и эпителиальных клеток. На 10 сутки лечения цитологическая картина у больных группы сравнения сохраняла признаки воспаления – по-прежнему определялись клетки реснитчатого типа с дистрофическими изменениями при умеренном количестве нейтрофилов.



**Рис. 3.** Эндоскопическая картина полости носа пациента группы I на 10 сутки лечения. Легкая гиперемия слизистой оболочки носа, отделяемого и отека нет



**Рис. 4.** Эндоскопическая картина полости носа пациента группы сравнения на 10 сутки лечения. Умеренный отек и гиперемия слизистой оболочки носа, наличие слизистого отделяемого в общем носовом ходе

Цитограммы больных I группы исследования соответствовали регенеративному варианту ( $p < 0,05$ ).

Эффективность местного антибактериального действия комплекса феррогидрит/амоксиклав достоверно доказана микробиологическим исследованием. Также как и в группе сравнения, у больных исследуемой груп-

пы I в 1 сутки доминирующим родом бактерий были стафилококки. Использование магнитных наночастиц, которые с помощью внешнего магнитного поля адресно доставляли антибиотики в очаг воспаления, приводило к выраженному обеднению микробного пейзажа на 7 сутки лечения. Так, бактерии рода *Staphylococcus* определялись в титре 10000, против 100000 в группе сравнения ( $p < 0,01$ ); *Enterococcus* – в титре 100, против 5500 ( $p < 0,01$ ) и *Enterobacteriaceae* – в титре 100, против 10000 ( $p < 0,01$ ). Эффективность применения наночастиц проявлялась также в полной элиминации бактерий родов *Neisseria* и *Streptococcus* на 7 сутки лечения, в отличие от группы сравнения, где микроорганизмы рода *Neisseria* выявлялись в титре 505000 ( $p < 0,001$ ), а рода *Streptococcus* – 100-000000 ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Таким образом, ассоциирование антибиотика на магнитных наночастицах и целенаправленная доставка его в очаг воспаления с помощью магнитного поля значительно усилила эффективность проводимой терапии. Использование наночастиц с амоксициклавом у больных с обострением хронического риносинусита позволило избежать увеличения дозы применяемых системных антибиотиков и назначения дополнительных противомикробных средств.

Необходимо подчеркнуть, что применение магнитных наночастиц с антибиотиком является неинвазивной и абсолютно безболезненной процедурой. Ни у одного пациента не было выявлено признаков непереносимости или аллергических реакций на наночастицы.

## Выводы

Таким образом, результаты клинического, эндоскопического, цитологического и бактериологического исследований подтвердили целесообразность применения магнитных наночастиц, ассоциированных с антибиотиком амоксициклавом, при лечении хронического риносинусита в стадии обострения – сроки пролиферации и регенерации слизистой оболочки носа уменьшались почти в 2 раза.

Положительные результаты исследования позволяют рекомендовать использование наночастиц к широкому применению в практической оториноларингологии.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ-ККФН 09-04-98038-р\_сибирь\_a и Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.

## Литература

1. Бондарь В.С. Применение наноалмазов для разделения и очистки белков / В.С. Бондарь, И.О. Позднякова, А.П. Пузырь // Физика твердого тела. – 2004. – №4. – С. 737–739.
2. Васильев А.Е. Наноносители лекарственных веществ / А.Е. Васильев // Новая аптека. – 2003. – №1. – С. 64–67.
3. Граков Б.С. Полупроницаемые мембраны в лечении и профилактике хирургической инфекции / Б.С. Граков, Е.А. Селезов, А.Г. Швецкий. – Изд. Красноярского университета, 1988. – 158 с.
4. Изучение цитотоксичности магнитных железосодержащих наночастиц / К.Г. Добрецов [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2008. – № 5. – С. 20–21.

Табл. 1. Бактериологический анализ отделяемого из носа больных с обострением хронического риносинусита (N=64)

Микроорганизмы (КОЕ/мл)	1 сутки		7 сутки	
	Гр. ср.	Гр. I	Гр. ср.	Гр. I
Staphylococcus	50500100	40000000	100000	10000**
Streptococcus	505	500	100000000	0***
Enterococcus	0	0	5500	100**
Micrococcus	1000	2000	505,0	5500**
Enterobacteriaceae	5005	4000	10000	100**
Neisseria	1000	2000	505000	0***

\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  относительно группы сравнения

- Использование магнитных наночастиц в лечении раневых процессов на лабораторных животных / К.Г. Добрецов [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2009. – № 5. – С. 19–21.
- Клеточная фармакокинетика антибиотиков, связанных с полимерным наночастицами / А.Е. Гуляев [и др.] // Человек и лекарство. IV Российский национальный конгресс: Тез. докл. М., 1997. С. 255.
- Пискунов Г.З. Клиническая ринология / Г.З. Пискунов, С.З. Пискунов. М.: Миклош, 2002. 390 с.
- Туровский А.Б. Значение бактериальной микрофлоры в этиологии патогенезе хронического синусита / А.Б. Туровский // Вестн. оториноларингологии. – 2008. – №3. – С. 39–41.
- Kreuter J. Nanoparticles - a historical perspective / J. Kreuter // Int. J. Pharm. – 2007. – Vol. 333, N 1–2. – P. 1–10.
- Lu A.H. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application / A.H. Lu, E.L. Salabas, F. Schuth // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 2007. – Vol. 46, N 8. – P. 1222–1244.
- Peptides and metallic nanoparticles for biomedical applications / M.J. Kogan [et al.] // Nanomedicine. – 2007. – Vol. 2, N 3. – P. 288–306.
- Yao L. Long-range, high-resolution magnetic imaging of nanoparticles / L. Yao, S. Xu // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 2009. – Vol. 48, N 31. – P. 5679–5682.

### Контактная информация

Добрецов Константин Григорьевич,  
к.м.н., врач-ординатор ЛОР отделения Дорожной клинической больницы на станции Красноярск,  
660058, г. Красноярск, ул. Ломоносова, 47;  
тел.: + (391)248-88-34, 8 (913) 507-01-41,  
e-mail: ekdobretsov@rambler.ru

Лопатин Андрей Станиславович,  
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ЛОР болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,  
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6;  
тел.: +7 (495)248-66-33;  
e-mail: lopatin@mma.ru

Столяр Сергей Викторович,  
к.ф.м.н., докторант Сибирского федерального университета, старший научный сотрудник института физики СО РАН,  
660041, г. Красноярск, пр. Свободный, д. 79;  
660036 г. Красноярск, Академгородок, 50, стр. 38;  
тел.: +7 (391) 243-26-35, 8-923-293-85-86;  
e-mail: rauf@iph.krasn.ru

Сипкин Александр Валентинович,  
врач-ординатор ЛОР отделения Дорожной клинической больницы на станции Красноярск,  
660058, г. Красноярск, ул. Ломоносова, 47;  
тел.: +7 (391) 248-88-34;  
e-mail: sipkin@inbox.ru

Ладыгина Валентина Петровна,  
старший научный сотрудник Международного научного центра исследования экстремальных состояний организма при Президиуме КНЦ СО РАН,  
660036, г. Красноярск, Академгородок 50; тел.: (391) 249-57-39;  
e-mail: cnb@post.krascience.rssi.ru

Пронина Юлия Васильевна,  
врач-оториноларинголог ООО «Лор-Центр»,  
г. Красноярск, ул. Сурикова, д. 12;  
тел.: +7 (891)35-32-49-52.