

ОСОБЕННОСТИ ТОПИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА

Острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей занимают ведущее место в структуре современной инфекционной патологии человека и являются причиной высокой частоты визитов к врачам, обращений за неотложной медицинской помощью и госпитализации больных. Эта сложная с точки зрения определения и этиологически неоднородная нозологическая форма представляет собой совокупность различных по локализации, течению и прогнозу заболеваний.

Ключевые слова: верхние дыхательные пути, респираторная инфекция, ринит, цитокины, антибактериальные препараты, Биопарокс

Одними из наиболее частых заболеваний, ассоциированных с острой респираторной инфекцией, являются воспалительные изменения слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, которые регистрируются у 5–10% больных с острыми респираторными заболеваниями, отличаются склонностью к рецидивам и в 10–15% случаев приобретают хроническое течение.

Начальными этапами развития острого ринита/риносинусита является адгезия вируса к клеткам респираторного эпителия, проникновение его в клетку и репликация. Выход зрелых вирионов сопровождается гибелью реснитчатых клеток, нарушением барьерной функции слизистой оболочки, микробной контаминацией начальных отделов респираторного тракта и трансэпителиальной миграцией патогенов. Таким образом, уже в дебюте вирусной инфекции происходит каскадное включение патогенетических механизмов воспалительного процесса, выраженное нарушение деятельности защитных систем верхних дыхательных путей.

Интенсивность воспалительной реакции в значительной мере зависит от вирулентности возбудителя, исходного состояния слизистой оболочки и макроорганизма в целом. Этиологически значимыми бактериальными возбудителями острого риносинусита являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, а также *Moraxella catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *Pseudomonas spp.* и др. Большинство из перечисленных микроорганизмов продуцируют вещества, стимулирующие назальную секрецию, ингибирующие мукоцилиарную активность. Изменение количественных и качественных характеристик носового секрета, скопление в носовой полости большого количества слизи отрицательно сказываются на эффективности транспортной функции мерцательного эпителия. При этом биение ресничек мерцательных клеток не сопровождается перемещением носового секрета. Происходит закономерное увеличение экспозиции патогенов на поверхности слизистой оболочки, усиление их цитопатического действия, угнетение факторов местной защиты начальных отделов респираторного тракта.

Важное значение в патогенезе острого воспаления слизистой оболочки носа принадлежит цитокинам, источниками которых являются активированные макрофаги и Т-клетки. Представляя собой небольшие белково-пептидные информационные молекулы, цитокины играют ключевую роль в реализации и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета. Одним из первых в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов включается ИЛ-1b, который синтезируется и выделяется преимущественно макрофагами и моноцитами. Он регулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, повышает фагоцитоз, проницаемость сосудистой стенки.

Мощным провоспалительным медиатором является ИЛ-8, относящийся к хемокинам. Его высвобождение из фибробластов и эпителиальных клеток контролируется действием бактериальных эндотоксинов, а также фактора некроза опухоли (ФНО-α), ИЛ-1 и ИЛ-3. Этот цитокин стимулирует миграцию фагоцитирующих клеток в очаг воспаления, участвует в формировании на эндотелиальных клетках рецепторов, которые, взаимодействуя с нейтрофилами, обеспечивают их адгезию к эндотелию. В дальнейшем происходит перемещение нейтрофилов в ткань, где они поглощают микробные клетки, ассоциированные с иммуноглобулином G и фрагментом компонента C3b.

Необходимо отметить, что изменения микроциркуляторного русла — один из наиболее важных и ранних патофизиологических сдвигов, возникающих в слизистой оболочке носа в ответ на воздействие патогена. При этом после спазма микрососудов возникает выраженное расслабление артериовенозных анастомозов и прекапиллярных сфинктеров, которое сопровождается замедлением кровотока, повышением давления в мелких артериях, артериолах, венулах и капиллярах, местной гиперемией. Нарастание давления в микрососудах и увеличение проницаемости сосудистой стенки ведут к фильтрации жидкой части крови из микрососудов в окружающие ткани, способствуют развитию воспалительного отека слизистой оболочки носовой полости. Существенное влияние на артериальный кровоток и транссудацию плазмы оказывает оксид азота, продуцируемый эндотелием (A. Riederer et al.). Полагают, что оксид азота может также участвовать в регуляции секреторной активности желез слизистой оболочки

носовой полости, способствовать увеличению отечных изменений (T. Hanazawa et al., 1994). С гиперпродукцией оксида азота связывают цитотоксический эффект при воспалительных процессах в полости носа и околоносовых пазухах (R.J. Schlosser et al., 2000). Это, в частности, обусловлено накоплением продуктов метаболизма оксида азота — свободных радикалов, которые вызывают токсическое повреждение эпителия дыхательных путей и способствуют усилению воспаления (B. Freeman, 1994; M. Pasto et al., 2001). Кроме увеличения проницаемости сосудистой стенки, процессы экссудации и возникновение воспалительного отека слизистой оболочки носа связаны с повышением коллоидно-осмотического давления в тканях.

Таким образом, уже на начальных этапах острого респираторного заболевания, которое в 95% случаев обусловлено вирусной инфекцией, возникает каскадное включение патогенетических механизмов воспалительной реакции. На этом фоне происходит резкое угнетение местной и общей противомикробной защиты, изменение микроэкологии носовой полости, снижение барьерной функции слизистой оболочки носа, способствующие трансэпителиальной инвазии патогенов, инициации местного и системного воспалительного ответа.

С учетом перечисленных обстоятельств актуальными вопросами терапии острого риносинусита, в особенности на начальных этапах его развития, является воздействие на ключевые процессы воспаления слизистой оболочки носа и околоносовых пазух.

По данным европейских согласительных документов по риносинуситу и назальному полипозу (European Position Paper in Rhinosinusitis and Nasal Polyposis), высокой эффективностью в этом отношении обладают интраназальные глюкокортикостероиды, в частности мометазона фураат (МФ). Реализация противовоспалительного действия МФ связана с уменьшением миграции в очаг воспаления воспалительных клеток без отрицательного влияния на эффективность антибиотикотерапии (Y. Cheng et al., 2009). В сравнительном клиническом исследовании показано, что применение, наряду с антибиотиками, МФ (400 мкг два раза в день) сопровождалось более выраженным снижением суммарного показателя (в баллах) симптомов риносинусита, чем в группе больных, получавших только антибактериальную терапию (E.O. Meltzer et al., 2000). Эти данные подтверждены в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, результаты которого позволили констатировать большую эффективность сочетанного применения МФ и амоксициллина/клавуланата при лечении среднетяжелого и тяжелого риносинусита по сравнению с монотерапией антибиотиком (A.S. Nayak et al., 2002). На фоне применения МФ наблюдается снижение интенсивности симптомов острого риносинусита, уменьшение потребности в применении антибиотиков (Meltzer et al., 2012).

Следовательно, воспаление является первичным патофизиологическим механизмом, ответственным за клинические проявления острого риносинусита, независимо от его этиологии. Целесообразность использования в этих случаях МФ связана с выраженным противовоспалительным действием

препарата. Как показали исследования, под влиянием МФ происходит быстрая редукция местных симптомов риносинусита, нормализуется мукоцилиарная активность, стимулируются репаративные процессы, повышается эффективность антибактериального лечения. В клинических исследованиях продемонстрировано значение МФ в качестве средства монотерапии или добавочной терапии, способствующей уменьшению интенсивности проявлений острого риносинусита. Подчеркивается, что современные протоколы лечения рекомендуют использование МФ в качестве средства контроля острого риносинусита, что отражает понимание патофизиологии этого заболевания и способствует снижению вероятности необоснованного применения антибиотиков (D. Ryan, 2008).

■ Воспалительные изменения слизистой оболочки носа и околоносовых пазух регистрируются у 5–10% больных с острыми респираторными заболеваниями, отличаются склонностью к рецидивам и в 10–15% случаев приобретают хроническое течение.

В соответствии с современными рекомендациями, при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания или сохранении минимальной симптоматики острого риносинусита в течение 10 дней, а также прогрессивном ухудшении состояния больного показано назначение антибиотиков. У пациентов с легкими проявлениями заболевания, в случаях когда высока вероятность вирусной этиологии риносинусита и системные антибиотики не показаны, определенные перспективы связаны с возможностями топической антибактериальной терапии. Местное применение лекарственных средств известно очень давно, однако доставка в дыхательные пути эффективных концентраций препарата представляет собой достаточно сложную задачу, решение которой, с одной стороны, связано с применением соответствующих технических устройств, позволяющих инсуффлировать терапевтические дозы препарата в различные отделы носовой полости, носоглотки, гортаноглотки, гортани. С другой стороны, очень важную роль играют свойства применяемого препарата, который должен характеризоваться минимальной резорбцией, не оказывать местного раздражающего и системного действия.

В соответствии с современными требованиями, топические антибактериальные препараты должны быть нетоксичными, обладать широким спектром антибактериальной активности, низкими резорбтивными свойствами и аллергенностью. Кроме этого, локально применяемые препараты не должны оказывать раздражающее действие на слизистую оболочку верхних дыхательных путей и нарушать деятельность мерцательного эпителия.

Среди современных местно-действующих антибактериальных препаратов важное место занимает Биопарокс, применяющийся в России в течение последних 25–30 лет.

Представляя собой экстракт мицелия гриба рода *Fusarium lateritium*, Биопарокс демонстрирует активность в отношении этиологически значимых возбудителей воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, в частности *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Moraxella catarrhalis* (M. German-Fattal, 1994; 1996).

В экспериментальных исследованиях продемонстрирована способность Биопарокса усиливать фагоцитоз, ингибировать синтез и экспрессию провоспалительных медиаторов (N. Otori et al., 1998). Считается, что, несмотря на отсутствие у Биопарокса собственной противовирусной активности, именно это обстоятельство играет важную роль в реализации терапевтического действия препарата при респираторно-вирусной инфекции. Целесообразность применения Биопарокса при воспалительной патологии верхних дыхательных путей подтверждена результатами многочисленных клинических исследований и наблюдений (Л.А. Лучихин и соавт., 1996; С.В. Рязанцев, 1997; Т.М. Сергеева, А.С. Лопатин, 1998; M. German Fattal, 1996; V.J. Lund et al., 2004; R. Mosges et al., 2002).

■ В соответствии с современными рекомендациями, при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания или сохранении минимальной симптоматики острого риносинусита в течение 10 дней, а также прогрессивном ухудшении состояния больного показано назначение антибиотиков.

Активные компоненты Биопарокса в высоких концентрациях депонируются на слизистой оболочке носовой полости, носоглотки и нижележащих отделов респираторного тракта. При этом концентрация препарата в носовом секрете составляет 2 000 мкг/л и сохраняется на протяжении 3 часов. Препятствуя микробной контаминации слизистой оболочки носа, Биопарокс минимизирует локальные воспалительные изменения слизистой оболочки начальных отделов респираторного тракта, способствует уменьшению клинических проявлений заболевания. В плацебо-контролируемом исследовании показано статистически значимое улучшение клинических и эндоскопических проявлений риносинусита на 3-й день монотерапии Биопароксом. В частности, уменьшение таких симптомов заболевания, как назальная обструкция на фоне применения Биопарокса, было зарегистрировано у 65–70% больных (в группе плацебо — у 20%, $p < 0001$) (G. Cuenant, 1988). В многоцентровом открытом исследовании отмечено сокращение длительности симптоматики острого риносинусита начиная со 2-го дня применения Биопарокса, а клиническая эффективность препарата в 88% случаев была оценена как хорошая и отличная (B. Samolinski et al., 1997).

Однако, несмотря на положительные результаты применения Биопарокса, полученные в многочисленных клинических исследованиях, касающихся лечения воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух, существуют некоторые особенности, влияющие на эффективность препарата

при заболеваниях лор-органов. Отмечается, в частности, снижение терапевтической активности Биопарокса на фоне выраженной секреторной активности слизистой оболочки носа, препятствующей контакту частиц аэрозоля препарата с эпителием носовой полости. В этих случаях перед инсuffляцией Биопарокса рекомендуется проводить промывание носа. По этой же причине перед применением Биопарокса необходимо восстановление проходимости естественных соустьев околоносовых пазух, удаление из синусов экссудата (С.В. Рязанцев, 1997; Т.М. Сергеева, А.С. Лопатин, 1998).

Еще одним резервом повышения терапевтической эффективности Биопарокса, как, впрочем, и других лекарственных средств, является недостаточная комплаентность. Анализ ответов пациентов на вопросы анкеты показал, что почти 60% обследованных применяли Биопарокс не с 1-го дня заболевания, а лишь тогда, когда обычно используемые при простуде препараты (жаропонижающие, анальгетики, средства народной медицины) были неэффективны.

Еще одной часто встречающейся ошибкой применения антибактериальных препаратов является произвольное изменение пациентами кратности приема, режима дозирования и длительности приема лекарственного средства (O. Favre et al., 1997).

Согласно полученным нами данным, около 20% опрошенных в процессе лечения ограничивались 1–2 ингаляциями Биопарокса в день, а длительность применения препарата у большинства из них (81,5%) не превышала 3 дней. И лишь 18,5% пациентов продолжали лечение Биопароксом на протяжении 7 дней с рекомендованной производителем кратностью.

Следует подчеркнуть, что пациенты, придерживавшиеся рекомендованных режимов применения Биопарокса, как правило, положительно оценивали эффективность этого препарата.

В целом, топическая терапия с использованием МФ, местных антибактериальных средств отличается высоким профилем безопасности и позволяет воздействовать на ключевые патогенетические механизмы острого риносинусита. Результаты клинических исследований свидетельствуют о целесообразности применения МФ, а также Биопарокса как самостоятельных препаратов в монотерапии при легком течении острого риносинусита, способствующей сокращению необоснованного назначения системных антибиотиков, или в качестве адъювантной терапии, повышающей эффективность антибактериального лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Богомильский М.Р., Страчунский Л.С. Рациональная терапия острых и хронических синуситов у детей. Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста в фармакотерапии болезней лор-органов. М., 2001. С. 21–23.
2. Рязанцев С.В. Применение ингаляционного антибиотика Биопарокс в оториноларингологии // Новости оториноларингологии и логопатологии. 1997. №3 (11). С. 41–43.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.