

О.В. Карнеева, Д.П. Поляков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Современный подход к лечению заболеваний верхних дыхательных путей и среднего уха как мера профилактики тугоухости

### Контактная информация:

Карнеева Ольга Витальевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением оториноларингологии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-01-91, e-mail: karneeva@nczd.ru

Статья поступила: 28.11.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

Высокая распространенность бессимптомно протекающих заболеваний среднего уха в детском возрасте обусловлена как частотой инфекционно-воспалительной патологией верхних дыхательных путей, так и отсутствием у педиатров соответствующей настороженности. В связи с этим число пациентов с легкой степенью кондуктивной тугоухости, обусловленной, прежде всего, экссудативным средним отитом, неуклонно растет. Основой первичной и вторичной профилактики стойких нарушений слуха в подобной ситуации является рациональная терапия респираторных инфекций, а также своевременная диагностика продуктивных воспалительных процессов в полостях среднего уха. В статье отражены современные представления о комплексной топической терапии острых и хронических респираторных заболеваний, сочетанных с патологией среднего уха, в частности о роли и возможностях применения муколитических препаратов.

**Ключевые слова:** экссудативный средний отит, дети, муколитическая терапия, N-ацетилцистеин.

По данным, представленным в информационном бюллетене Всемирной организации здравоохранения (№ 300, апрель 2010 г.), к 2005 г. около 278 млн человек на Земле имели умеренные или глубокие нарушения слуха [1]. Учесть же число лиц с легкой степенью тугоухости представляется практически невозможным. В России насчитывается более 13 млн человек с социально значимым нарушением слуха, в том числе более 1 млн детей и подростков [2]. Необходимо отметить, что это лишь дети, находящиеся на учете в сурдологических кабинетах и центрах.

Наиболее конструктивным пунктом приведенного бюллетеня является следующий: половину всех случаев глухоты и нарушений слуха можно предотвратить благодаря профилактике, раннему диагностированию и лечению [1]. Следует отметить, что речь идет как о кондуктивной (дефект звукопроводения), так и о сенсоневральной (нарушение звуковосприятия) формах снижения слуха. При этом кондуктивная тугоухость при своевременных профилактических и терапевтических мероприятиях представляется прогностически относительно более благоприятной.

O.V. Karneeva, D.P. Polyakov

Scientific Centre of Childrens Health RAMS, Moscow

## Modern approach to treatment of the upper respiratory tract and middle ear diseases as a prevention of loss hearing

High prevalence of asymptomatic diseases of the middle ear in children is caused both by high frequency of infectious and inflammatory lesions of the upper respiratory tract and lack of appropriate alertness in pediatricians. Due to that the number of patients with mild conduction deafness, caused mainly by exudative otitis media, is steady rising. In such cases the main methods of primary and secondary prophylaxis of permanent hearing impairment are adequate therapy of respiratory infections and early diagnostics of productive inflammatory processes in middle ear cavities. The article reflects modern approaches of complex topic treatment of acute and chronic respiratory tract diseases, associated with middle ear involvement and particularly the role and possibilities of mucolytic agents.

**Key words:** exudative otitis media, children, mucolytic agents, N-acetylcystein.

Тем не менее, в настоящее время отмечается рост числа пациентов с бессимптомным, вялотекущим воспалительным процессом в среднем ухе, который при неадекватных диагностике и лечении приводит к развитию стойкой кондуктивной тугоухости [3]. Этому способствует нерациональная и избыточная антибактериальная терапия, частый отказ от выполнения парацентеза барабанной перепонки при острых воспалительных заболеваниях среднего уха, пренебрежение контролем за восстановлением слуховой функции и аэрации полостей среднего уха после перенесенного острого среднего отита.

Экссудативный средний отит (ЭСО) как основная причина кондуктивной тугоухости в педиатрической практике возникает хотя бы однократно у 90% детей до 3-летнего возраста, а 50% детей переносят несколько эпизодов болезни [4]. Статистический учет данной категории пациентов значительно затруднен, т.к. имеет место несвоевременная диагностика патологии среднего уха, особенно у детей раннего и дошкольного возраста. Это обусловлено рядом объективных и субъективных причин: возрастными анатомическими особенностями слуховой трубы (длина, ширина просвета и угол расположения [5]); невозможностью использования диагностических методов, широко применяемых во взрослой оториноларингологической клинике; недостаточное внедрение в повседневную амбулаторную практику современных методов обследования, таких как отомикроскопия, эндоскопия полости носа и носоглотки, акустическая импедансометрия. И самое главное: в подавляющем большинстве случаев течение заболевания практически бессимптомно, когда единственное проявление болезни (как правило, только при двустороннем процессе) — небольшое снижение слуха. Зачастую это ошибочно интерпретируется не только родителями, но и педиатрами как невнимательность ребенка.

Как известно, одним из главных пусковых моментов развития продуктивного воспалительного процесса в среднем ухе является дисфункция слуховой трубы, связанная с ее функциональной и/или механической обструкцией. Распространенность тубарной дисфункции в детском возрасте, в свою очередь, обусловлена высокой частотой гиперплазии лимфоидной ткани носоглотки, как глоточной, так и трубных миндалин [5]; частыми респираторными инфекциями. До 70% случаев ОРВИ, которыми болеет каждый ребенок, сопровождается развитием воспалительного заболевания среднего уха [6]. Несмотря на то, что более 50% случаев ЭСО разрешаются самостоятельно в течение 3 месяцев, а 95% — в течение года [7], наличие у ребенка хронической тубарной дисфункции и рецидивирующего ЭСО в ряде случаев потенциально является причиной развития в дальнейшем хронической патологии среднего уха, а иногда и жизнеугрожающих внутричерепных осложнений. Так, хронический средний гнойный отит, холестеатома, адгезивный средний отит у взрослого пациента — это болезни, «пришедшие» из детства [8].

Основой профилактики хронического ЭСО является рациональное лечение острых и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и среднего уха: ринита, риносинусита, аденоидита, остро-

го среднего отита и др. Таким образом, первичная профилактика кондуктивной тугоухости у детей прежде всего возлагается на педиатра, который должен быть ориентирован в данной патологии, назначать адекватную терапию и при наличии показаний своевременно направлять пациента к оториноларингологу или сурдологу.

Знание патогенеза гнойных и негнойных осложнений со стороны околоносовых пазух и полостей среднего уха при ОРВИ должно лежать в основе определения терапевтической тактики.

Причиной развития подобных осложнений являются воспалительные изменения слизистой оболочки полости носа и носоглотки, в том числе ее отек в «ключевых» анатомических областях: остиомагистральном комплексе, глоточное устье слуховой трубы с его обструкцией, нарушение дренажа слизи и появление трансудата вследствие снижения внутриполостного давления, застой и инфицирование этого содержимого, вторичная мукоцилиарная дисфункция и бокаловидно-клеточная трансформация респираторного эпителия, изменение характеристик секрета в виде смещения pH, нарушение соотношения геля/золя. В последнее время большое внимание вполне обоснованно уделяется формированию бактериальных пленок (или биопленок) — высокоупорядоченных сообществ бактерий, формирующихся на поверхностях в результате их адгезии, роста, размножения и образования внеклеточного матрикса. Бактерии в составе биопленок отличаются значительно более высокой устойчивостью к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды, в том числе антимикробных препаратов [9]. Особая роль им отводится в развитии хронических и резистентных к терапии инфекционно-воспалительных процессов в ЛОР-органах. Так, биофильм-продуцирующие бактерии при хроническом аденоидите и хроническом ЭСО выделяются в 73,8% случаев [10].

Таким образом, схема комплексной терапии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и среднего уха обязательно должна быть направлена на механическое очищение слизистой оболочки, устранение ее отека, деконтаминацию и нормализацию системы мукоцилиарного транспорта, то есть включать в себя средства ирригационной терапии, назальные деконгестанты, муколитические препараты, а в ряде случаев антибактериальные или антисептические средства.

Следует отметить, что основу терапии неосложненных респираторных инфекций должна составлять именно топическая терапия. В большинстве случаев комплексное местное лечение, с одной стороны, оказывается достаточным для профилактики осложнений, включая острые и экссудативные средние отиты, а с другой — позволяет снизить лекарственную нагрузку на организм и избежать необоснованного назначения системных антибиотиков.

Назначение «назального душа» изотоническими солевыми растворами с целью удаления отделяемого, снижения уровня микробной обсемененности и улучшения трофики слизистой оболочки в настоящее время рассматривается как обязательный компонент терапии. Последние систематические обзоры свидетельствуют об эффективности ирригационных мероприятий в каче-

стве лечебного воздействия у детей и взрослых (сила рекомендаций А) и в роли противорецидивной профилактики (сила рекомендаций В) [11].

Данные об эффективности назальных деконгестантов при острых респираторных инфекциях весьма противоречивы. Ряд метаанализов указывает на отсутствие доказательной базы влияния сосудосуживающих средств на исход острого насморка у детей [12]. Все же существуют данные о статистически значимом снижении частоты развития «персистирующего» или затяжного острого среднего отита у детей при назначении деконгестантов [13], что совпадает с мнением большинства представителей отечественной оториноларингологической школы. На наш взгляд, своевременное назначение препаратов данной группы коротким курсом в остром периоде респираторной инфекции позволяет устранить отек области глоточного устья слуховой трубы, тем самым предотвратить или прервать экссудацию в полостях среднего уха.

Несмотря на высокую эффективность «назального душа», переход острого насморка в стадию слизистогнойных выделений, как правило, после 2–3-го дня болезни [14] диктует необходимость присоединения местной муколитической, а иногда и противомикробной терапии. В частности, это обусловлено возрастанием риска развития острого среднего отита за счет рефлюкса гнойного отделяемого в слуховую трубу и удлинением срока дисфункции слуховой трубы, то есть запуском механизма формирования ЭСО.

Одним из наиболее изученных в оториноларингологической практике муколитиков является N-ацетилцистеин [15]. Возможность его местного применения (аппликации на слизистые оболочки, введение в околоносовые пазухи и полости среднего уха, ингаляционно) как самостоятельно, так и в виде химических соединений с другими лекарственными веществами обосновывает его широкое применение при болезнях уха, горла и носа.

N-ацетилцистеин представляет собой прямое муколитическое средство, действие которого связано со способ-

ностью его свободных сульфгидрильных групп разрывать внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи кислых мукополисахаридов вязкого секрета любого вида (слизистый, гнойный), тем самым разрушительно действовать на биопленки. Кроме того, за счет стимуляции продукции бокаловидными клетками менее вязких сиаломуцинов препарат снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках, предотвращая формирование биопленок.

Наличие SH-группы и внутриклеточный метаболизм ацетилцистеина в глутатион объясняет высокий уровень антиоксидантной активности [16], что вместе с антиадгезивным действием может быть направлено на предупреждение хронизации бактериальной инфекции на слизистой оболочке респираторного тракта.

Гипотеза о разрушительном действии прямых муколитиков, в частности N-ацетилцистеина, оказываемом на состав биопленок, была подтверждена работой S. Aslam и соавт. Авторы установили, что применение N-ацетилцистеина достоверно снижает толщину биопленки, значительно сокращает число жизнеспособных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и, кроме того, обладает фунгицидным действием в отношении грибов рода *Candida*. Таким образом, N-ацетилцистеин, разрушая биопленки, обладает не только муколитическим действием, но и потенциально повышает эффективность противомикробных средств [17].

Представленная на отечественном фармацевтическом рынке линия препаратов компании Zambon group (Италия) на основе N-ацетилцистеина, включающая Флуимуцил (N-ацетилцистеин, ампульная форма), Ринофлуимуцил (N-ацетилцистеин + туаминогептана сульфат, назальный спрей) и Флуимуцил-антибиотик ИТ (тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат), позволяет использовать данный прямой муколитик с помощью разных путей введения в зависимости от клинической ситуации как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике (табл.).

При остром насморке на стадии слизистогнойных выделений с целью снижения числа используемых препа-

**Таблица.** Формы выпуска и пути введения препаратов N-ацетилцистеина

Препарат	МНН	Форма выпуска	Пути введения
Ринофлуимуцил	N-ацетилцистеин Туаминогептана сульфат	Назальный спрей	Интраназально
Флуимуцил	N-ацетилцистеин	Раствор для инъекций и ингаляций, ампулы по 3 мл (300 мг)	Внутривенно Внутримышечно Ингаляционно Интратрахеально Интраназально Транстимпанально
Флуимуцил-антибиотик ИТ	Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и ингаляций, флаконы (500 мг по тиамфениколу)	Внутримышечно Ингаляционно Интратрахеально Интраназально Транстимпанально В околоносовые пазухи при пункции/зондировании В послеоперационные полости в области носа, околоносовых пазух, барабанной полости, сосцевидного отростка

# РИНОФЛУИМУЦИЛ. ЭФФЕКТИВЕН ВДВОЙНЕ

НА ПРАВАХ РЕГИСТРАЦИИ

ратов, повышения уровня комплаентности рациональным представляется назначение комбинированного назального спрея Ринофлуимуцил (включает в себя сосудосуживающий компонент туаминогептана сульфат).

Эффективность туаминогептана в качестве вазоконстриктора была продемонстрирована в исследовании A. Sogo и соавт.: результаты двойного слепого сравнительного рандомизированного исследования, основанные на показателях передней активной риноманометрии, выполненной до использования препарата, а также через 5, 10 и 20 минут после его аппликации, позволили говорить о достоверно сравнимом по силе и скорости наступления сосудосуживающем действии туаминогептана и ксилометазолина [18]. В связи с этим необходимо помнить о возможности развития тахифилаксии и эффекта «рикошета», как при применении любого назального симпатомиметика, поэтому курс терапии не должен превышать 7 дней. При выраженном отеке слизистой оболочки полости носа целесообразно начинать терапию острого ринита с назначения более распространенных сосудосуживающих средств (ксилометазолин, оксиметазолин, фенилэфрин и др.) со сменой препарата на Ринофлуимуцил через 2–3 дня, что снижает риск возникновения подобных нежелательных явлений.

При необходимости продолжения топической муколитической терапии (в случае затяжного течения ринита, риносинусита, острого или экссудативного среднего отита) возможно ингаляционное введение N-ацетилцистеина 10% (в форме Флуимуцила) посредством небулайзера.

При сохранении слизисто-гнойного отделяемого из носа в течение более 7 дней и отсутствии общей клинической симптоматики инфекции, то есть когда показания к системной антибактериальной терапии отсутствуют или относительно, наиболее рациональным видится назначение/смена местного противомикробного лечения на фоне продолжения муколитической терапии. В подобной ситуации возможно ингаляционное введение Флуимуцил-антибиотика ИТ. Антибактериальная активность препарата обусловлена тиамфениколом (производным хлорамфеникола) — бактериостатическим антимикробным средством, активным в отношении большинства основных бактериальных возбудителей инфекций верхних путей и среднего уха (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и др.). При этом сочетание тиамфеникола с ацетилцистеином облегчает проникновение первого в ткани и секреты [16].

Вплоть до настоящего времени существовали единичные качественные клинические исследования эффективности ингаляционного тиамфеникола в сочетании с ацетилцистеином. Одна из крупнейших работ (817 пациентов) была представлена итальянскими авторами в 2007 г. Сравнение эффективности ингаляционного тиамфеникола глицината ацетилцистеината (в случае тяжелого течения острой бактериальной инфекции верхних дыхательных путей препарат однократно вводился внутримышечно с последующим переходом на аэрозольную форму) проводилось со стандартной системной антибактериальной терапией (бета-лактамы).

РАСТВОРЯЕТ И  
ВЫВОДИТ СЛИЗЬ

МЯГКО ОСВОБОЖДАЕТ  
НОСОВОЕ ДЫХАНИЕ

## Ринофлуимуцил®

Освободи нос.  
Освободи дыхание.



000 «Замбон Фарма», Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17  
Тел.: +7 (495) 933-38-30, 933-38-32. Факс: +7 (495) 933-38-31  
e-mail: zambon@zambon.ru www.zambon.ru

**Zambon**  
TRIO

НИКОГДА ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Клиническая эффективность изучаемого препарата составила от 87 до 94% в зависимости от нозологической формы и тяжести течения инфекции, а эрадикация этиологически значимых микроорганизмов, по данным повторных микробиологических исследований, достигалась в 86,2–96% случаев. Результаты лечения в группе тиамфеникола с N-ацетилцистеином были сопоставимы с таковыми при использовании стандартных протоколов системной антибактериальной терапии, а у пациентов с риносинуситами — превосходили эффективность лечения системными бета-лактамами. Кроме того, необходимо отметить, что в рамках исследования не было выделено ни одного резистентного к тиамфениколу штамма микроорганизма [19].

Первый литературный обзор, касающийся эффективности тех или иных препаратов при хронических ЛОР-инфекциях, обусловленных формированием биопленок, был опубликован в марте 2011 г. [20].

Анализ 30 статей позволил авторам сделать вывод об относительной неэффективности антибактериальных препаратов, применяемых в дозах, достаточных для эрадикации планктонных форм микроорганизмов. Среди средств, радикально уничтожающих биопленки на поверхности респираторного эпителия, были названы лишь генциановый фиолетовый (используется главным образом в ветеринарии), мупироцин и тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (Флуимуцил-антибиотик ИТ) [20].

Помимо возможностей применения данной группы препаратов при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов в практике педиатра или врача общей практики, «стерильные» лекарственные формы N-ацетилцистеина хорошо себя

зарекомендовали и в хирургической оториноларингологии. Флуимуцил и Флуимуцил-антибиотик ИТ в соответствии с инструкцией к медицинскому применению используются для введения в верхнечелюстные пазухи при их пункции, промывании операционных ушных полостей, в качестве ушных капель при острых средних гнойных отитах в перфоративной стадии и при хронических средних гнойных отитах. Опыт оториноларингологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН интраоперационного введения N-ацетилцистеина в полости среднего уха при выполнении тимпанопункции, мириготомии, тимпанотомии пациентам с хроническим ЭСО (более 500 пациентов) свидетельствует об эффективности препарата для дренирования барабанной полости при наличии вязкого экссудата и блока тимпанальных соустьев. Применение данных препаратов значительно сокращает сроки нормализации слуха, что позволяет широко рекомендовать препарат в отоларингологической практике.

Таким образом, комплексный и дифференцированный подход к топической терапии острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, а также сочетанной патологии полости носа, носоглотки и среднего уха с включением муколитических препаратов прямого действия повышает эффективность терапии, а также является мерой первичной и вторичной профилактики патологии среднего уха. Педиатры и врачи общей практики должны помнить о высокой распространенности практически бессимптомной патологии среднего уха, иметь соответствующую «сурдологическую настороженность» и в случае неэффективности первичных лечебных мероприятий рекомендовать консультацию оториноларинголога.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ear and Hearing Disorders Survey Protocol and Package. WHO. 2010.
2. Загорянская М. Е., Румянцова М. Г., Дайняк Л. Б. Нарушения слуха у детей: эпидемиологическое исследование. *Вестник оториноларингологии*. 2003; 6: 7–10.
3. Тарасова Г. Д. Возрастные особенности антибактериальной терапии острого среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2004; 4 (11): 77–81.
4. Tos M. Manual of Middle Ear Surgery. New York. 1995; 2: 412.
5. Дмитриев Н. С., Милешина Н. А., Колесова Л. И. Экссудативный средний отит: Методические рекомендации. Москва. 1996. 26 с.
6. Преображенский Н. А. Тугоухость. М.: Медицина. 1978. 438 с.
7. Williamson I. Otitis media with effusion in children. *Clin Evid (Online)*. 2011. pii:0502.
8. Карнеева О. В., Поляков Д. П., Зеликович Е. И. Современные возможности диагностики и хирургического лечения сочетанной патологии среднего уха и носоглотки у детей. *Российская оториноларингология*. 2008; 2: 47–51.
9. Aparna M. S., Yadav S. Biofilms: microbes and disease. *Braz J Infect Dis*. 2008; 12 (6): 526–30.
10. Torretta S. et al. Diagnostic accuracy of nasopharyngeal swabs in detecting biofilm-producing bacteria in chronic adenoiditis: a preliminary study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 144 (5): 784–8.
11. Hindenbrand T. Nasal douching in acute rhinosinusitis. *Laryngorhinootologie*. 2011; 90 (6): 346–51.
12. Shaikh N., Wald E. R., Pi M. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (12): CD007909.
13. Coleman C., Moore M. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 16 (3): CD001727.
14. Исхаки Ю. Б., Кальштейн Л. И. Детская оториноларингология. Душанбе. 1984. 398 с.
15. Колодий Е. Л., Бродовская О. Б. Использование муколитика АЦЦ в лечении некоторых ЛОР-заболеваний. *Вестник оториноларингологии*. 2004; 3: 48–49.
16. Инструкция по медицинскому применению препарата Флуимуцил®.
17. Aslam S., Darouiche R. O. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int J Artif Organs*. 2011; 34 (9): 752–8.
18. Cogo A. et al. Efficacy of topical tuaminoheptane combined with N-acetyl-cysteine in reducing nasal resistance. A double-blind rhinomanometric study versus xylometazolinne and placebo. *Arzneimittelforschung*. 1996; 46 (4): 385–8.
19. Serra A. et al. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007; 20 (3): 607–17.
20. Smith A., Buchinsky F. J., Post J. C. Eradicating chronic ear, nose, and throat infections: a systematically conducted literature review of advances in biofilm treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 144 (3): 338–47.