

Возможности комбинированных назальных препаратов в лечении острой ринологической патологии у детей

Д.А. Тулупов[✉], ORCID: 0000-0001-6096-2082, e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

Е.П. Карпова, ORCID: 0000-0002-8292-9635, e-mail: edoctor@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная д. 2/1

Резюме

Наиболее частым проявлением ОРВИ у детей является ринит или назофарингит. Поражение слизистой оболочки полости носа имеет место более чем в 70% случаев ОРВИ, а наиболее часто в качестве этиологического фактора данных состояний – риновирусная инфекция. В данной статье авторами представлен короткий обзор существующих данных по применению комбинированных препаратов на основе N-ацетилцистеина и туаминогептана в терапии острой ринологической патологии у детей. Авторы представляют обобщенные данные о характере течения острого ринита как основного проявления острой респираторной вирусной инфекции у детей и современных взглядах на тактику лечения данного состояния. Изложены основные тезисы по симптоматической терапии назальной обструкции при остром рините с помощью назальных деконгестантов. Однако использование назальных сосудосуживающих препаратов как средств монотерапии острого ринита может иметь меньшую эффективность, т.к. скопление вязкого секрета в полости носа, который пациент не всегда может отсморкать (особенно в детском возрасте), препятствует контакту введенного в полость носа препарата со слизистой оболочкой. Изложены основные патогенетические обоснования применения муколитиков в терапии острого ринита и острого риносинусита. Обосновано применение препаратов на основе N-ацетилцистеина в оториноларингологической практике. N-ацетилцистеин представляет собой прямое муколитическое средство, действие которого связано со способностью его свободных сульфгидрильных групп разрывать внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи кислых мукополисахаридов вязкого секрета. В качестве выводов авторы говорят о перспективе использования комбинированных препаратов на основе N-ацетилцистеина и туаминогептана как в симптоматической терапии острого ринита, так и в качестве средства вспомогательного лечения острого риносинусита у детей.

Ключевые слова: дети, острый ринит, деконгестанты, N-ацетилцистеин, туаминогептан

Для цитирования: Тулупов Д.А., Карпова Е.П. Возможности комбинированных назальных препаратов в лечении острой ринологической патологии у детей. *Медицинский совет*. 2021;(1):67–70. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-67-70.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical antibiotics for acute rhinosinusitis in children

Denis A. Tulupov[✉], ORCID: 0000-0001-6096-2082, e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

Elena P. Karpova, ORCID: 0000-0002-8292-9635, e-mail: edoctor@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Rhinitis or nasopharyngitis are the most common manifestations of acute respiratory viral infection (ARVI) in children. Inflammation of the mucous membrane in the nasal cavity develops in more than 70% of ARVI cases, and rhinovirus infection is the most common etiological factor for these conditions. In this article, the authors present a short review of the existing data on the use of combined drugs based on N-acetylcysteine and tuamingheptan in the treatment of acute rhinological pathology in children. The authors present generalized data on the nature of the course of acute rhinitis, as the main manifestation of acute respiratory viral infection in children, and modern views on the tactics of treating this condition. The main theses on symptomatic treatment of nasal obstruction in acute rhinitis using nasal decongestants are presented. However, the use of nasal vasoconstrictor drugs as monotherapy to treat acute rhinitis may be less effective, as a buildup of thick discharge in the nasal cavity, which a patient is not always able to blow out from the nose (especially in childhood), prevents the drug injected into the nasal cavity from contacting the mucous membrane. The main pathogenetic grounds for the use of mucolytics in the treatment of acute rhinitis and acute rhinosinusitis are presented. The use of N-acetylcysteine-based drugs in otorhinolaryngological practice has been substantiated. N-acetylcysteine is a direct mucolytic agent. Its action is associated with the ability of its free sulfhydryl groups to break intra- and intermolecular disulfide bonds of acidic mucopolysaccharides of a thick discharge. As conclusions, the authors talk about the prospect of using combined drugs based on N-acetylcysteine and tuamingheptan both in the symptomatic treatment of acute rhinitis and as an adjunct treatment for acute rhinosinusitis in children.

Keywords: children, acute rhinitis, decongestants, N-acetylcysteine, tuamingheptane

For citation: Tulupov D.A., Karpova E.P. Topical antibiotics for acute rhinosinusitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):67–70. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-67-70

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – самая распространенная форма инфекционных заболеваний и основное проявление острых респираторных заболеваний в педиатрической практике. Согласно данным Минздрава России и Роспотребнадзора, в 2017–2018 гг. показатель заболеваемости острыми инфекциями верхних дыхательных путей у детей в возрасте 0–17 лет в среднем находился на уровне около 80 тыс. случаев заболеваний на 100 тыс. человек. Дети в дошкольном возрасте переносят в среднем 6–8 эпизодов ОРВИ в год. При этом уровень заболеваемости ОРВИ у детей, посещающих дошкольные детские образовательные учреждения, минимум на 10–15% выше, чем у неорганизованных детей [1].

Наиболее частым проявлением ОРВИ у детей является ринит или назофарингит. Поражение слизистой оболочки полости носа имеет место более чем в 70% случаев ОРВИ, а наиболее часто в качестве этиологического фактора данных состояний – риновирусная инфекция [2]. Характерной особенностью вирусных ринитов, в т. ч. риновирусной этиологии, считают острое начало с коротким продромальным периодом, максимальной выраженностью симптомов в течение первых 3 дней и обычно легким течением с саморазрешением процесса к 5–7-му дню от начала заболевания. Согласно данным последних исследований, более чем в 90% случаев вирус поражает не только слизистую оболочку полости носа, но и околоносовых пазух, что делает актуальным понятие «острый вирусный риносинусит». По этой причине в общемировой практике в диагностике острого риносинусита в настоящее время рекомендовано отказаться от проведения столь популярного в России рентгенологического исследования околоносовых пазух в полуаксиальной проекции [3]. Симптомы острого ринита являются результатом не столько повреждающего влияния вируса, сколько реакции системы врожденного иммунитета. Пораженные клетки эпителия выделяют цитокины, в т. ч. интерлейкин 8 (ИЛ-8), количество которого коррелирует как со степенью привлечения фагоцитов в подслизистый слой и эпителий, так и с выраженностью симптомов. Увеличение назальной секреции связано с повышением проницаемости сосудов, количество лейкоцитов в нем может повышаться многократно, приводя к изменению цвета и увеличению вязкости секрета. С учетом этих данных можно утверждать, что изменение цвета назального секрета не является патогномичным симптомом бактериальной инфекции [1, 3, 4].

Врачам-педиатрам необходимо помнить, что у детей дошкольного возраста острый ринит всегда сопровождается реактивными воспалительными изменениями со стороны глоточной миндалины (аденоидитом). Это нередко обуславливает сохранение таких симптомов, как заложенность носа и задняя ринорея, до нескольких недель. При отсутствии сопряженных осложнений со стороны среднего уха и придаточных пазух носа и значимого влияния на качество жизни ребенка (нарушение сна и/или

дневной активности ребенка из-за кашля и/или затруднения носового дыхания) аденоидит не должен рассматриваться как патологическое состояние, а лечебная тактика подобных состояний сводится к динамическому наблюдению за пациентом и оптимизации туалета полости носа путем проведения ирригационной терапии изотоническими солевыми растворами [5].

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ РИНИТЕ У ДЕТЕЙ

С учетом особенности течения острого ринита у детей, в основе лечения этой патологии лежит динамическое наблюдение за пациентом, изоляция пациента (обычно в домашних условиях с целью уменьшения распространения вирусной инфекции в детском коллективе) и симптоматическое лечение [1]. Согласно большинству национальных документов по лечению острых ринитов/назофарингитов, основной группой препаратов, используемых с целью симптоматической терапии ринологических симптомов заболевания, являются назальные капли/спреи альфа-адреномиметиков (сосудосуживающих препаратов или деконгестантов). Основным эффектом, который реализуется при применении данных препаратов, является устранение заложенности носа. Заложенность носа, или назальная обструкция, является основным симптомом при рините, выраженность которого во многом определяет самочувствие пациента на протяжении всего заболевания. Другие симптомы ринита, как ринорея (выделения из носа) и чиханье, обычно, являются кратковременными, отмечаясь лишь в период разгара заболевания, и редко оказывают значительное влияние на самочувствие пациента. Во избежание нежелательных явлений, ассоциированных с применением назальных деконгестантов, рекомендуется назначать их коротким курсом (не более 5 дней), строго соблюдая разовую дозу и кратность применения препарата [1, 6].

При этом необходимо отметить, что заложенность носа в разные сроки течения острого ринита может быть вызвана различными причинами: в первые дни заболевания затруднение носового дыхания обычно связано с выраженным отеком слизистой полости носа, для уменьшения которого традиционно и используют назальные деконгестанты. Начиная с 4–5-го дня заболевания, определенную долю в развитии назальной обструкции начинает вносить скопление густого секрета в полости носа и носоглотки. Использование назальных сосудосуживающих препаратов как средств монотерапии острого ринита в данном случае может иметь меньшую эффективность, т. к. скопление вязкого секрета в полости носа, который пациент не всегда может отсморкать (особенно в детском возрасте), препятствуют контакту введенного в полость носа препарата со слизистой оболочкой. В связи с этим у пациентов на стадии разрешения острого ринита, а также у пациентов с клиникой поствирусного и бактериального риносинусита в качестве средств для улучшения функции носового дыхания большой интерес представляют комбинированные топические препараты,

содержащие в качестве действующего вещества не только деконгестант, но и компонент, влияющий на уменьшение вязкости назального секрета. В оториноларингологической практике, в т. ч. у детей, накоплен хороший опыт применения подобного препарата, представляющего из себя комбинацию неферментного муколитика N-ацетилцистеина и туаминогептана сульфата, обладающего сосудосуживающими свойствами. Эффективность туаминогептана в качестве деконгестанта была продемонстрирована в результате двойного слепого сравнительного рандомизированного исследования, в ходе которого оценили показатели передней активной риноманометрии, выполненной до использования препарата, а также через 5, 10 и 20 мин после его аппликации. Полученные данные позволили констатировать, что туаминогептан и ксилометазолин имеют схожие показатели скорости наступления сосудосуживающего действия и выраженности влияния на функцию носового дыхания (силу сосудосуживающего действия) [7].

N-АЦЕТИЛЦИСТЕИН – МУКОЛИТИК И НЕ ТОЛЬКО

Одним из наиболее изученных в оториноларингологической практике муколитиков является N-ацетилцистеин. Возможность его местного применения (аппликации на слизистые оболочки, использование в качестве средств для ингаляций через небулайзеры, введение в околоносовые пазухи и полости среднего уха) как самостоятельно, так и в виде комбинаций с другими лекарственными веществами обуславливает большой интерес к применению препаратов на основе N-ацетилцистеина в оториноларингологической практике. N-ацетилцистеин представляет собой прямое муколитическое средство, действие которого связано со способностью его свободных сульфгидрильных групп разрывать внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи кислых мукополисахаридов вязкого секрета [8]. Кроме того, за счет стимуляции продукции бокаловидными клетками менее вязких сиаломуцинов препарат снижает адгезию условно-патогенных бактерий на эпителиальных клетках. Наличие SH-группы и внутриклеточный метаболизм ацетилцистеина в глутатион объясняет высокий уровень антиоксидантной и противовоспалительной активности, что вместе с антиадгезивным действием может быть направлено

на предупреждение активации условно-патогенной бактериальной микрофлоры на слизистой оболочке респираторного тракта [8, 9].

С учетом существующей проблемы с антибиотикорезистентностью определенный интерес и перспективы к дальнейшему изучению имеет вопрос антибактериального действия самого N-ацетилцистеина. В экспериментальном исследовании шведских микробиологов установлено, что при воздействии раствора N-ацетилцистеина в концентрации 0,5 мг/мл нарушается рост бактериальной колонии в 50% случаев, а при воздействии раствора N-ацетилцистеина в концентрации 2 мг/мл – в 100% [10]. В экспериментальном исследовании американских инфекционистов установлено, что раствор N-ацетилцистеина в концентрации 80 мг/мл обладает бактерицидным действием на 99,9% бактериальных клеток и дрожжеподобных грибов. Минимальный бактерицидный эффект отмечается уже при концентрации раствора N-ацетилцистеина 5–10 мг/мл [11].

Вышеперечисленные свойства позволяют говорить о патогенетической обоснованности применения препаратов N-ацетилцистеина в терапии острых воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух не только вирусной, но и бактериальной этиологии (в качестве средств адъювантной терапии), что было отражено в рекомендациях Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России по лечению острого синусита [12].

ВЫВОДЫ

Исходя из вышеизложенного, можно констатировать, что комбинированные назальные препараты имеют высокую обоснованность к применению в лечении острой воспалительной патологии полости носа и околоносовых пазух. Как вариант подобных комбинированных препаратов, сочетание неферментного муколитика N-ацетилцистеина и туаминогептана сульфата имеет хорошие перспективы применения как в симптоматической терапии острого ринита, так и в качестве средства вспомогательного лечения острого синусита.



Поступила / Received 05.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 19.01.2021

Принята в печать / Accepted 19.01.2021

Список литературы

1. Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/ОРВИ%20дети%20СПР.v1_2019%20-%20финал.pdf.
2. Kahbazi N., Fahmizad A., Armin S., Ghanaee R.M., Fallah F., Shiva F. et al. Aetiology of upper respiratory tract infections in children in Arak city: a community based study. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2011;58(4):289–296. doi: 10.1556/AMicr.58.2011.4.5.
3. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
4. Van den Broek M.F., Gudden C., Kluijfhout W.P., Stam-Slob M.C., Aarts M.C., Kaper N.M., van der Heijden G.J. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhoea: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150(4):533–537. doi: 10.1177/0194599814522595.
5. Тулупов Д.А., Карпова Е.П., Грабовская В.А. Ирригационно-элиминационная терапия в лечении ринологической патологии у детей. *Медицинский совет.* 2019;(2):76–81. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-76-81.
6. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Назальные сосудосуживающие препараты в педиатрической практике. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия.* 2012;(1):18–22. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/3af/3af31253f5a23d3d1ab427f614241eb6.pdf>.
7. Cogo A., Chieffo A., Farinatti M., Ciaccia A. Efficacy of topical tuaminoheptane combined with N-acetyl-cysteine in reducing nasal resistance. A double-blind rhinomanometric study versus xylometazoline and placebo.

- Arzneimittelforschung*. 1996;46(4):385–388. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8740084/>.
8. Карнеева О.В., Поляков Д.П. Современный подход к лечению заболеваний верхних дыхательных путей и среднего уха как мера профилактики тугоухости. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(1):30–34. doi: 10.15690/pf.v9i1.162.
 9. Cazzola M., Calzetta L., Facciolo F., Rogliani P., Matera M.G. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Respir Res*. 2017;18(1):26. doi: 10.1186/s12931-016-0500-y.
 10. Pérez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Morán F.J., Hurtado C., Blanco M.T., Gómez-García A.C. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39(5):643–646. doi: 10.1093/jac/39.5.643/.
 11. Aslam S., Darouiche R.O. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int J Artif Organs*. 2011;34(9):752–758. doi: 10.5301/ijao.5000024.
 12. Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В., Свистушкин В.М., Сапова К.И. и др. *Острый синусит. Клинические рекомендации*. 2016. Режим доступа: <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf>.

References

1. Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatchenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. *Acute respiratory viral infection Practice Guideline (project)*. 2020. (In Russ.) Available at: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/ОРВИ%20дети%20СПР.v1_2019%20-%20финал.pdf.
2. Kahbazi N., Fahmizad A., Armin S., Ghanaee R.M., Fallah F., Shiva F. et al. Aetiology of upper respiratory tract infections in children in Arak city: a community based study. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2011;58(4):289–296. doi: 10.1556/AMicr.58.2011.4.5.
3. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
4. Van den Broek M.F., Gudden C., Kluijfhout W.P., Stam-Slob M.C., Aarts M.C., Kaper N.M., van der Heijden G.J. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(4):533–537. doi: 10.1177/0194599814522595.
5. Tulupov D.A., Karpova E.P., Grabovskaya V.A. Irrigation and elimination therapy in the treatment of rhinological pathology in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(2):76–81. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-76-81.
6. Karpova E.P., Tulupov D.A. Nasal decongestants in pediatric practice. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya = Effective Pharmacotherapy. Pediatrics*. 2012;(1):18–22. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/3af/3af31253f5a23d3d1ab427f614241eb6.pdf>.
7. Cogo A., Chieffo A., Farinatti M., Ciaccia A. Efficacy of topical tuaminoheptane combined with N-acetyl-cysteine in reducing nasal resistance. A double-blind rhinomanometric study versus xylometazoline and placebo. *Arzneimittelforschung*. 1996;46(4):385–388. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8740084/>.
8. Karneeva O.V., Polyakov D.P. Modern approach to treatment of the upper respiratory tract and middle ear diseases as a prevention of loss hearing. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2012;9(1):30–34. doi: 10.15690/pf.v9i1.162.
9. Cazzola M., Calzetta L., Facciolo F., Rogliani P., Matera M.G. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Respir Res*. 2017;18(1):26. doi: 10.1186/s12931-016-0500-y.
10. Pérez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Morán F.J., Hurtado C., Blanco M.T., Gómez-García A.C. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39(5):643–646. doi: 10.1093/jac/39.5.643/.
11. Aslam S., Darouiche R.O. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int J Artif Organs*. 2011;34(9):752–758. doi: 10.5301/ijao.5000024.
12. Ryazantsev S.V., Karneeva O.V., Garashchenko T.I., Gurov A.V., Svistushkin V.M., Sapova K.I. et al. *Acute sinusitis. Practice Guideline*. (In Russ.) Available at: <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf>.

Информация об авторах:

Тулупов Денис Андреевич, доцент кафедры детской оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная д. 2/1; e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

Карпова Елена Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная д. 2/1; e-mail: eddoctor@mail.ru

Information about the authors:

Denis A. Tulupov, Associate Professor of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru

Elena P. Karpova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: eddoctor@mail.ru