

# Местная терапия инфекционных осложнений аллергического ринита у детей

Проф. Е.П. КАРПОВА, к.м.н. Д.А. ТУЛУПОВ

Кафедра детской оториноларингологии (зав. — проф. Е.П. Карпова), Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

## Local therapy of infectious complications of allergic rhinitis in the children

E.P. KARPOVA, D.A. TULUPOV

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности препарата ринорин в лечении и профилактике инфекционных осложнений сезонного аллергического ринита у детей. Обследованы 70 детей в возрасте от 5 до 15 лет с легкой и среднетяжелой формой сезонного аллергического ринита, которые были распределены в 2 группы. По результатам исследования было установлено отсутствие статистически достоверного различия по развитию побочных эффектов у пациентов групп исследования. За 21 день наблюдения инфекционный ринит диагностирован у 2 (5,7%) пациентов основной группы и 5 (14,3%) пациентов контрольной группы ( $p>0,05$ ). Однако у пациентов контрольной группы данное инфекционное осложнение аллергического ринита протекало в более тяжелой форме. Таким образом, препарат ринорин обладает высоким профилем безопасности, однако антимикробный эффект бензалкония хлорида, входящего в состав препарата, требует дальнейших исследований и наблюдений.

*Ключевые слова:* аллергический ринит, дети, бензалкония хлорид.

The objective of the present investigation was to estimate the effectiveness and safety of rinorin used for the prevention and treatment of infectious complications of allergic rhinitis in the children. A total of 70 children varying in the age from 5 to 15 years and presenting with the mild and moderate-to-severe form of seasonal allergic rhinitis were included in the study; they were divided into two groups. The study failed to reveal statistically significant difference between the groups in terms of adverse reactions to the treatment with rinorin. During the 21 day study period, infectious rhinitis was diagnosed in 2 (5.7%) children given rinorin compared with 5 (14.3%) ones in the control group ( $p>0.05$ ). However, the patients of the latter group suffered a more severe form of this infectious complication of allergic rhinitis. It is concluded that rinorin is characterized by a high level of safety even though the antimicrobial potency of benzalkonium chloride, its active ingredient, needs further studies and evaluation.

*Key words:* allergic rhinitis, children, benzalkonium chloride.

Аллергический ринит (АР) — самая распространенная хроническая патология верхнего отдела респираторного тракта как у детей, так и у взрослых. За последние 50 лет значительно увеличилось число людей, страдающих данным заболеванием. Так, в ряде стран более 50% населения имеют клинические проявления АР [1]. Согласно отечественным данным, распространенность АР в России по разным регионам составляет 10—40% от всей детской популяции [2]. Помимо значительного влияния на качество жизни, АР является фактором, значительно повышающим риск развития инфекционной патологии риносинусотубарного комплекса. Наиболее частая инфекционная патология у пациентов с АР — это ОРВИ. Проблема эффективного лечения и особенно профилактики ОРВИ как у пациентов с атопией, так и без атопии на сегодняшний день не решена.

Современные противовирусные химиопрепараты позволяют лишь незначительно снизить риск заболевания ОРВИ, а клиническая эффективность противовирусных препаратов местного действия является дискутабельной.

Бактериальные инфекционные осложнения АР встречаются значительно реже, чем ОРВИ. Однако бактериальные инфекции ЛОР-органов склонны к затяжному течению, а такие заболевания, как острый риносинусит или острый средний отит, имеют высокий риск развития осложнений. При этом у пациентов с атопией высок риск непереносимости системных антибактериальных препаратов (особенно  $\beta$ -лактамов антибиотиков), применение которых является основой большинства современных схем терапии бактериальной инфекции ЛОР-органов.

Считается, что в лечении таких заболеваний, как гнойный аденоидит или легкая форма риносинусита, возможно применение только антибактериальных препаратов местного действия [3, 4]. К сожалению, на фармацевтическом рынке имеется крайне скудный выбор антибактериальных препаратов для интраназального применения, и большинство из них в качестве основного действующего вещества содержат антибиотик аминогликозидного ряда (фрамицетин, неомидин). Значительным «плюсом» данных препаратов является ничтожно малая системная биодоступность антибактериального компо-

© Е.П. Карпова, Д.А. Тулупов, 2013

© Вестник оторинолар., 2013

e-mail:

нента, что позволяет применять монокомпонентные растворы антибиотиков (например, фрамицетина) даже детям первого года жизни. «Слабым местом» назальных форм аминогликозидных антибиотиков является отсутствие активности в отношении пневмококка — одного из основных возбудителей бактериальной ЛОР-патологии. К тому же большой проблемой является потенциальная необходимость многократного применения местных антимикробных препаратов у часто болеющих детей.

Возможной альтернативой назальным формам антибактериальных препаратов являются растворы антисептиков. На первый взгляд может показаться, что антисептики являются идеальными препаратами для топической антибактериальной терапии. Как и растворы аминогликозидных антибиотиков, антисептики практически не всасываются с поверхности слизистой оболочки. При этом антисептики имеют широчайший спектр антимикробного действия и достаточно низкую стоимость. Антибиотики селективно воздействуют на определенную структуру бактериальной клетки (например,  $\beta$ -лактамы связываются с пенициллинсвязывающим белком клеточной стенки бактерий, макролиды — с 50S<sup>1</sup> единицей рибосом), результатом чего являются разрушение клеточной стенки и гибель бактерии (бактерицидный эффект) или прекращение деления бактериальной клетки (бактериостатический эффект). При этом, по причине отсутствия «мишени действия», антибиотики не действуют на клетки макроорганизма. Антисептики, в отличие от антибиотиков, работают за счет неспецифического воздействия на белки клеточной стенки бактериальной клетки определенного химического активного компонента (например, ионы тяжелых металлов, галогеновые соединения и т.д.), результатом чего также являются разрушение клеточной стенки и гибель микроорганизма. Однако неселективность действия антисептика обуславливает его локальную цилиотоксичность также по отношению к клеткам микроорганизма.

Современные исследования показали, что львиная доля цилиотоксического эффекта ряда назальных препаратов обеспечивается консервантами-антисептиками (бензалкония хлорид, моногидрат лимонной кислоты, цитрат натрия), входящими в состав большинства лекарственных средств для интраназального применения [5—7]. Проявлением цилиотоксического действия является возникновение ощущение жжения, раздражения и сухости слизистой оболочки. С точки зрения физиологических функций слизистой оболочки цилиотоксичность проявляется угнетением функции мерцательного эпителия — уменьшением частоты биения ресничек. Было установлено, что разные консерванты-антисептики в составе назальных препаратов имеют различную степень цилиотоксичности: угнетение частоты биения ресничек мерцательного эпителия полости носа в меньшей степени проявляется при применении носовых капель, содержащих бензалкония хлорид, чем при наличии в качестве консерванта-антисептика комплекса моногидрата лимонной кислоты и натрия цитрата. Выраженной цилиотоксичностью обладают жирорастворимые соединения [7]. В целом можно сказать, что наиболее изучен на предмет цилиотоксичности именно бензалкония хлорид.

Превосходно, при появлении возможности объективно оценивать состояние мерцательного эпителия и по-

казатели двигательной активности цилиарного аппарата (ДАЦА), все препараты для интраназального применения стали оцениваться как потенциально цилиотоксичные. Однако в большинстве данных исследований изучали цилиотоксичность бензалкония как консерванта-антисептика в составе назального препарата (деконгестанта или стероида), основное действующее вещество которого само по себе потенциально обладает цилиотоксическим эффектом [8, 9]. При этом ряд клинических исследований показал отсутствие негативного влияния бензалкония хлорида, входящего в состав назальных стероидов, при использовании данных препаратов в течение 2 нед [10, 11]. Намного больший интерес представляют исследования безопасности потенциально нетоксичных изотоничных солевых растворов, содержащих бензалкония хлорид. Два серьезных рандомизированных исследования с двойным плацебо-контролем дали противоположные результаты. Так, применение 0,01% раствора бензалкония хлорида у 43 здоровых добровольцев в течение 3 нед привело к значительному ухудшению показателей ДАЦА по сравнению с группой контроля [12]. В другом исследовании применение солевого раствора, содержащего бензалкония хлорид, в течение 1 нед не имело какого-либо неблагоприятного влияния на ДАЦА [13].

Противоречивость выводов, сделанных на основе результатов исследований, может быть обусловлена и многочисленными защитными механизмами, действующими на уровне слизистой оболочки носа. Например, секреция слизи и активный мукоцилиарный клиренс приводят к разведению консервантов.

Другим спорным вопросом является актуальность применения бензалкония хлорида в качестве антимикробного препарата при инфекционной патологии. 0,5—1% раствор бензалкония хлорида в качестве антисептика уже несколько десятков лет широко применяется в дерматологии и гинекологии и зарекомендовал себя как хороший антисептический препарат. Однако применение столь концентрированного раствора в лечении инфекционной патологии полости носа и носоглотки невозможно по причине развития выраженного цилиотоксического эффекта.

Вышеизложенные данные указывают на то, что наиболее безопасной для интраназального применения является концентрация бензалкония хлорида не более 0,02% раствора. Но является ли данная концентрация этого антисептика достаточной для достижения антимикробного действия при лечении инфекционной патологии носа и носоглотки? Ответа на этот вопрос на сегодняшний день нет. Существует несколько гипотез, которые могут обосновать сохранение антимикробного эффекта низких концентраций антисептиков при их интраназальном применении. Первая гипотеза заключается в том, что слабкокислая среда содержимого полости носа играет важную роль в обеспечении антибактериальной активности слабых кислот за счет влияния на недиссоциированную фракцию молекул, которые обладают наибольшей активностью в качестве консервантов [14]. Второе предположение заключается в том, что бензалкония хлорид может обладать свойствами, обуславливающими его благоприятные эффекты у пациентов с хроническими заболеваниями слизистой оболочки. Бензалкония хлорид, как и другие четвертичные аммониевые соединения, является катионным детергентом и обладает свойствами сурфактанта. Развивая эту гипотезу, G. Scadding предположил, что антибактериальная активность бензалкония

<sup>1</sup>S — единица Свидберга, характеризующая скорость оседания субчастиц.

хлорида может приводить к уменьшению вероятности развития рецидивов инфекций [15].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности препарата ринорин в лечении и профилактике инфекционных осложнений сезонного АР у детей.

## Пациенты и методы

В открытое рандомизированное сравнительное исследование были включены 70 детей в возрасте от 5 до 15 лет с легкой и среднетяжелой формой сезонного АР в стадии обострения. В соответствии с принципами рандомизации были сформированы 2 группы. В 1-ю группу (основную) были включены 35 пациентов, которым помимо стандартной терапии АР (внутрь препарат цетиризина по 10 мг 1 раз в день; интраназально препарат флутиказона пропионата в возрастной дозировке) ежедневно проводили орошение полости носа препаратом ринорин (изотонический раствор, обогащенный микроэлементами + бензалкония хлорид) 2 раза в день по 2—3 ингаляции в каждую половину носа. Во 2-ю группу (контрольную) вошли также 35 детей, которые получали терапию АР, аналогичную той, что и пациенты основной группы + орошение полости носа физиологическим раствором 2 раза в день.

За критерии исключения из исследования были приняты клинически подтвержденные первичный и вторичный иммунодефицит, онкологические заболевания, хронический риносинусит, атрофический и субатрофический ринит.

Оценку эффективности проводимой терапии проводили на основании субъективной оценки пациентами выраженности симптомов заболевания (выраженность ринореи, заложенность носа), отображаемых в 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и данных стандартного оториноларингологического осмотра, включающего риноэндоскопическое исследование. В ходе исследования у пациентов учитывали частоту развития и степень тяжести инфекционных осложнений сезонного АР. Назначение терапии осложнений АР осуществляли врачи районных поликлиник согласно общепринятым схемам.

У пациентов основной группы учитывали нежелательные побочные явления, связанные с применением препарата ринорин. Решение об отмене препарата принимал сам пациент.

Контрольный осмотр пациента проводили через 21 день от начала лечения. Субъективная оценка симптомов АР на 7-й день от начала лечения, выражаемых пациентами через показатели ВАШ, проводилась ими без визита к врачу и учитывалась ретроспективно.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica v.6.0. Для сравнения количественных признаков использовали *t*-критерий Стьюдента, для сравнения качественных признаков —  $\chi^2$  Пирсона. Разницу считали статистически достоверной при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При первичном осмотре, по данным ВАШ, пациенты основной и контрольной групп исследования не имели статистически достоверного различия между основными симптомами заболевания ( $p > 0,05$ ).

При анализе показателей ВАШ на основании информации, предоставляемой пациентами, достоверной раз-

ницы выраженности симптомов на 7-й и 21-й дни от начала лечения они не отмечали ( $p > 0,05$ ). Так, на 7-й день от начала лечения показатель количества выделений из носа у пациентов основной группы исследования составил  $3,4 \pm 0,8$  балла, тогда как у пациентов контрольной группы —  $4,2 \pm 1,2$  балла ( $p > 0,05$ ). При контрольном осмотре на 21-й день показатель количества выделений из носа составил  $2,8 \pm 0,5$  балла в основной группе и  $2,6 \pm 0,4$  балла в группе контроля (рис. 1, а).

Заложенность носа к 7-му дню в основной группе была  $2,8 \pm 0,4$  балла, в контрольной —  $2,6 \pm 0,8$  балла ( $p > 0,05$ ). К 21-му дню терапии эти показатели составили в основной группе  $2,6 \pm 0,4$  балла, в контрольной —  $2,8 \pm 0,8$  балла (рис. 1, б).

Представляет интерес ретроспективный анализ осложнений АР. Было установлено, что в основной группе катаральные явления отмечали лишь 2 (5,7%) пациента. У обоих детей ОРВИ протекало в легкой форме в виде острого фарингита (кратковременные жалобы на першение и боль в горле), без лихорадочной реакции, пациенты самостоятельно в качестве симптоматической терапии

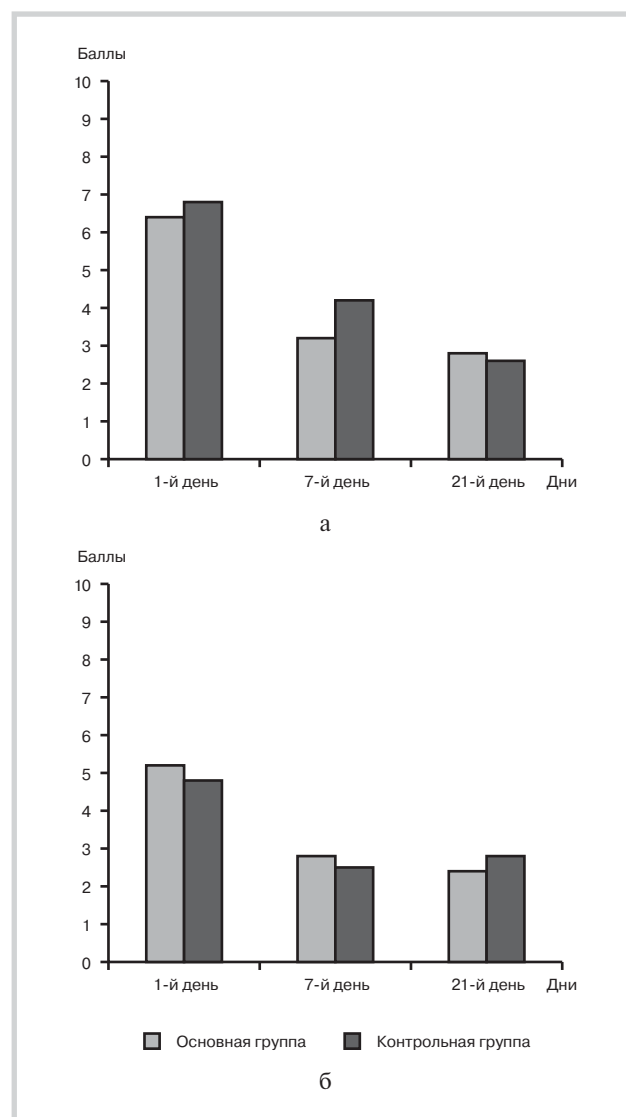


Рис. 1. Динамика выраженности ринореи (а) и затруднения носового дыхания (б).

использовали спреи на основе бензидамина и не обращались за врачебной помощью.

В группе контроля при ретроспективном анализе было установлено, что у 5 (14,3%) пациентов отмечали катаральные явления (рис. 2). Из них у 2 заболевание протекало в среднетяжелой форме с сохранением лихорадочной реакции в течение 2–3 дней, что потребовало консультации врача-педиатра и назначения этиотропной и симптоматической терапии ОРВИ. У одного из этих детей при контрольном осмотре выявлены клинические признаки гнойного аденоидита, что потребовало коррекции проводимой терапии и дальнейшего динамического наблюдения. Осложнений со стороны среднего уха у детей обеих групп исследования не отмечали.

При оценке побочных эффектов, связанных с применением препарата ринорин, было установлено 3 случая отмены препарата. Так, пациентка О., 14 лет, на фоне применения препарата ощущала выраженное жжение слизистой оболочки полости носа с последующим усилением затруднения носового дыхания и увеличением выделений из носа. Решением данной ситуации стали отмена препарата на 2-е сутки и применение в качестве альтернативы изотонического раствора NaCl. Родители 2 пациентов (7 и 9 лет) приняли решение об отмене препарата на 7-й день по причине сохраняющегося периодического чиханья ребенка, возникающего после применения препарата. При этом 2 пациентов отказались от применения физиологического раствора в группе контроля на 3–7-е сутки, обосновывая свое решение неудобством данного метода орошения полости носа.

Из 32 пациентов основной группы, применявших ринорин в течение всего исследования, 14 (40%) человек со-

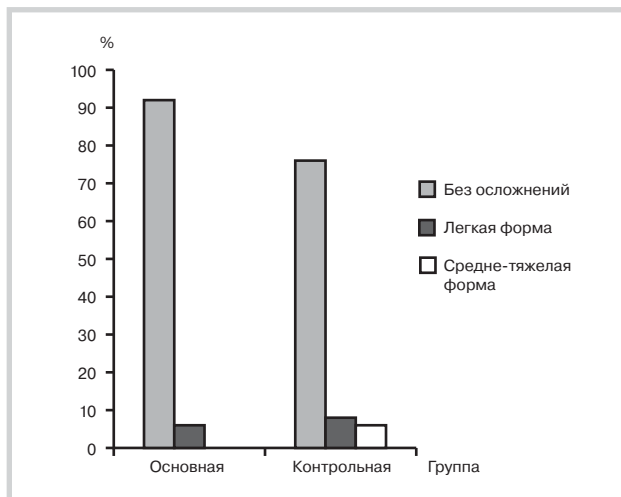


Рис. 2. Частота развития осложнений аллергического ринита в группах исследования.

гласились использовать данный препарат при последующих эпизодах обострения АР или эпизодах ОРВИ.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать заключение об актуальности применения назальных форм изотонических соляных растворов, содержащих бензалкония хлорид (препарат ринорин, «Орион Фарма», Финляндия), с целью профилактики развития инфекционных осложнений сезонного АР у детей. При этом препарат ринорин обладает высоким профилем безопасности и имеет низкий риск проявлений цитиотоксического эффекта, входящего в состав препарата антисептика бензалкония хлорида.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bousquet J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy* 2008; 63: 86: 168–160.
2. Гуцин И.С., Ильина Н.И., Польшер С.А. Аллергический ринит. Пособие для врачей. ГНЦ Институт иммунологии МЗ РФ, РААКИ. М 2002; 68.
3. Карпова Е.П. Местная антибактериальная терапия синусита у детей. Материалы 1-го Всероссийского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М 2002; 239.
4. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Чистякова О.Д. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний. *Consilium Medicum* 2003; 5: 10: 213–225.
5. Hofmann T., Gugatschka M., Koidl B., Wolf G. Influence of preservatives and topical steroids on ciliary beat frequency in vitro. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 4: 440–445.
6. Riechelmann H., Deutsche T., Stuhlmiller A., Gronau S., Burner H. Nasal toxicity of benzalkonium chloride. *Am J Rhinol* 2004; 18: 5: 291–299.
7. Васина Л.А. Влияние местных деконгестантов, содержащих раствор ксилометазолина, на цилиарную активность реснитчатых клеток. *Рос ринолог* 2008; 3: 14–17.
8. Berg O.H., Lie K., Steinsvag S.K. The effects of topical nasal steroids on rat respiratory mucosa in vivo, with special reference to benzalkonium chloride. *Allergy* 1997; 52: 6: 627–632.
9. Graf P. Benzalkonium chloride as a preservative in nasal solutions: reexamining the data. *Respir Med* 2001; 95: 9: 728–733.
10. Braat J.P., Ainge G., Bowles J.A., Richards D.H., Van Riessen D., Visser W.J., Rijntjes E. The lack of effect of benzalkonium chloride on the cilia of the nasal mucosa in patients with perennial allergic rhinitis: a combined functional, light, scanning and transmission electron microscopy study. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 10: 957–965.
11. McMahon C., Darby Y., Ryan R., Scadding G. Immediate and shortterm effects of benzalkonium chloride on the human nasal mucosa in vivo. *Clin Otolaryngol* 1997; 22: 4: 318–322.
12. Rizzo J.A., Medeiros D., Silva A.R., Sarinho E. Benzalkonium chloride and nasal mucociliary clearance: a randomized, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Am J Rhinol* 2006; 20: 3: 243–247.
13. Ryan W.R., Hwang P.H. Safety of a preservative-free acidified saline nasal spray: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 11: 1099–1103.
14. Hodges N.A., Denver S.P., Hanlon G.W., Reynolds J.P. Preservative efficacy tests in formulated nasal products: reproducibility and factors affecting preservative activity. *J Pharm Pharmacol* 1996; 48: 12: 1237–1242.
15. Scadding G.K. Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. *Clin Ther* 2000; 22: 7: 893–895.