

Муколитическая терапия при острых и хронических экссудативных синуситах

С.М. Пухлик, М.С. Бучацкий

Одесский национальный медицинский университет

Изучение конкретных механизмов изменения мукоцилиарной функции при различной патологии верхних дыхательных путей и уха позволит определить оптимальные варианты муколитической и мукоурегилирующей терапии.

Лекарственные средства, оказывающие подобный терапевтический эффект, объединяют в группы муколитических, секретомоторных и секретолитических препаратов.

Среди муколитических препаратов заслуживает внимания производное цистеина – карбоцистеин. Благодаря возможности стимулировать сиалилтрансферазу, карбоцистеин делает возможным замещение патологически измененной слизи, блокирующей соустье околоносовых пазух и слуховую трубу, на слизь, имеющую физиологический состав и реологические свойства, соответствующие нормальным показателям.

Ключевые слова: мукоцилиарный клиренс, риносинусит, карбоцистеин, Флюдитек.

Одной из важнейших функций верхних дыхательных путей является защитная, обеспечивающая своевременную элиминацию патогенных микроорганизмов, аллергенов, пылевых инородных частиц, химически активных микрочастиц и других потенциально вредных агентов, способных нанести вред организму [1].

Для эффективного функционирования респираторная система обладает системой защиты, в которой самым важным звеном является мукоцилиарный транспорт (клиренс). Он обеспечивает санацию дыхательных путей, является одним из основных механизмов системы местной защиты органов дыхания и обеспечивает необходимую барьерную, иммунную и очистительную функции респираторного тракта. Очищение дыхательных путей от чужеродных частиц и микроорганизмов происходит благодаря их оседанию на слизистых оболочках и последующему выведению вместе с ринотрахеобронхиальным секретом, который в нормальных условиях обладает бактерицидным эффектом, так как содержит иммуноглобулины и неспецифические факторы защиты (лизоцим, трансферрин, опсонины и др.). Мукоцилиарный клиренс обеспечивается адекватной работой мерцательного эпителия слизистых оболочек, реснички которого постоянными колебательными движениями «выталкивают» секрет из воздухоносных путей в проксимальном направлении. Ультратрунатура ресничек, состоящих из каркаса, образованного динеиновыми трубочками, практически идентична и в мерцательном эпителии слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, слуховой трубы, трахеи, бронхов, маточных труб и жгутика сперматозоида. Врожденные дефекты этого динеинового каркаса (синдром Картагенера, синдром неподвижности ресничек, синдром несогласованного колебания ресничек) ведет к тяжелой системной патологии всех систем, в основе которых лежит мерцательная деятельность ресничек, – хроническим гнойным синуситам, отитам, хроническим бронхитам, бронхоэктатической болезнью, бесплодию. На деятельность мерцательного эпителия более-менее обратимое влияние оказывают такие факторы, как курение, экологические и профессиональные вредности, некоторые топоческие медикаменты (антибиотики, вазоконстрикторы, кортикостероиды), но в первую очередь – бактериальная или вирусная инфекция [5].

Образование ринотрахеобронхиального секрета – условие нормального функционирования респираторной системы. Этот секрет сложен по составу, продуцируется слизистыми и серозными клетками подслизистых желез, бокаловидными клетками и клетками Кларка. В него входят: сурфактант альвеолярных пневмоцитов, компоненты плазмы, секретируемые местно белки, продукты дегенерации и распада собственных клеток и микроорганизмов. Слизистое отделяемое носа, трахеи и бронхов образуется в нормальном количестве уже к моменту рождения.

Ринотрахеобронхиальный секрет характеризуется определенными физико-химическими свойствами: вязкостью, эластичностью (реологические характеристики секрета), а также адгезией, от которых зависит его способность к текучести. По физико-химической структуре он представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз: растворимой, жидкой (золь) и нерастворимой, вязкоэластичной (гель). Золь слоем толщиной 2–4 мкм обволакивает непосредственно слизистую оболочку, в нем «плавают» и сокращаются реснички. В состав золь входят электролиты, сывороточные компоненты, секретируемые местно белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы. Гель – верхний, наружный слой секрета толщиной 2 мкм, состоит из капель и комков слизи, осевших на поверхности золь. Гликопротеины геля формируют фибриллярную структуру, представляющую собой ячеистую сеть, «прошпиту» водородными связями. Гель способен перемещаться только после превышения предела текучести, т.е. когда разрываются связанные между собой ригидные цепи (поперечные дисульфидные и водородные связи). При этом скорость выведения секрета из дыхательных путей зависит не только от функциональной активности мерцательного эпителия, но и от реологических свойств самого секрета. В нормальных условиях ринотрахеобронхиальный секрет характеризуется низкой вязкостью и хорошей текучестью. Повышение его вязкости не только нарушает дренажную функцию бронхов, но и снижает местную защиту дыхательных путей [3, 4].

Среди из основных факторов патогенеза респираторных заболеваний, которые остаются одной из наиболее важных проблем в медицине, является нарушение механизма мукоцилиарного клиренса, что чаще всего связано с избыточным образованием или повышением вязкости бронхоального секрета. При развитии воспалительных процессов отмечают значительное ухудшение его реологических параметров и как следствие – затрудненное выведение. В ответ на внедрение повреждающего инфекционного или неинфекционного агента в слизистую оболочку полости носа и трахеобронхиального дерева возникает воспалительная реакция, что приводит к качественному изменению состава секрета: уменьшается содержание воды, увеличивается концентрация муцинов, секрет становится вязким, что значительно ухудшает его текучесть. Одновременно отмечается гиперпродукция слизи бокаловидными клетками и железами подслизистого слоя. При этом имеет место гиперплазия бокаловидных клеток. Причем увеличивается не только число клеток (как минимум в 2 раза), но и площадь их распространения.

Чрезмерное образование слизи, значительное повышение вязкости, снижение подвижности, повышенная адгезивность и нарушение целостности самой слизистой оболочки при инфек-

ционно-воспалительном процессе приводят к нарушению дренажной функции синусов, бронхиальной проводимости и способствуют фиксации микроорганизмов к слизистой оболочке, более глубокому их проникновению, тем самым способствуя или поддерживая инфекционный воспалительный процесс. В результате воспаления развиваются функциональные или структурные нарушения мерцательного эпителия: снижается подвижность ресничек слизистой оболочки, вызывая нарушение их очистительной дренажной функции. Повышение вязко-эластичных свойств нового секрета не только нарушает дренажную функцию синусов, но и сопровождается существенными качественными изменениями его состава – снижением содержания иммуноглобулина А (IgA), интерферона, лактоферрина, лизоцима, являющихся основными факторами местного иммунитета, обладающими противовирусной и противомикробной активностью. Скопление измененной слизи нарушает местный иммунологический ответ, т.е. происходит ослабление защитного комплекса органов дыхания. Трансформация слизистого содержимого пазух в слизисто-гнойное и гнойное сочетается с еще большим повышением вязкости, обусловленным увеличением количества нейтральных муцинов при снижении продукции кислых. Этому также способствует возникновение дисульфидных водородных связей между молекулами муцина.

Все эти процессы ведут к повышению гидрофобности и преобладанию фракции геля над золей. Наряду с объемом и вязкостью меняются эластические и адгезивные свойства носовой слизи вследствие активности протеолитических ферментов бактерий и собственных лейкоцитов, а также нарушения целостности слизистой оболочки носа и пазух.

Замыкается порочный круг: первичное нарушение мукоцилиарного клиренса вызывает острое воспаление, которое в свою очередь еще больше дестабилизирует и угнетает мерцательную функцию ресничек, приводит к застою слизи, блокаде соустьев околоносовых пазух и слуховой трубы, синуситам и отитам [2].

Если в практике пульмонолога мукорегулирующая терапия стала неотъемлемой частью стандартов и протоколов лечения острых и хронических бронхитов, пневмоний, бронхиальной астмы, то в практике оториноларинголога редко назначают адекватные мукорегулирующие препараты в схемах лечения синуситов, отитов. Этой терапии не было уделено должного внимания, как и фундаментальным исследованиям в этой области, за исключением единичных высокотехнологичных методик, разрабатываемых в ряде отечественных клиник. В то же время изучение конкретных механизмов изменения мукоцилиарной функции при различной патологии верхних дыхательных путей и уха позволит определить оптимальные варианты муколитической и мукорегулирующей терапии: разжижение слизи и стимуляция ее выведения, снижение ее внутриклеточного образования, регидратация, изменение характера секреции [4, 10].

Лекарственные средства, оказывающие подобный терапевтический эффект, объединяют в группы муколитических, секретомоторных и секретолитических препаратов [7, 8, 10].

Муколитические препараты изменяют физико-химические свойства секрета путем уменьшения его вязкости. С этой целью применяют смачиватели, снижающие поверхностное натяжение, или ферменты, вызывающие разрыв дисульфидных связей.

К секретомоторным препаратам относят лекарственные средства, которые через различные механизмы, в основном путем усиления моторной активности мерцательного эпителия, повышают эффективность мукоцилиарного очищения. Типичными представителями этой группы являются известные как бронхорасширяющие средства стимуляторы β_2 -адренорецепторов. Секретомоторным действием обладают также теofilлин, бензиламины и прежде всего эфирные масла.

Секретолитические препараты являются лекарственными средствами, улучшающими эвакуацию слизи путем изменения характера секреции. Эфирные масла растительного происхо-

ждения, экстракты различных растений, производные креозота (гваякол) и синтетические бензиламины, бромгексин и амброксол оказывают секретолитический эффект через механизм усиления секреции желез.

В группе муколитиков изначально применяли протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин), от которых в связи с рядом серьезных побочных эффектов (аллергические реакции) в настоящее время отказываются. К тому же введение фермента непосредственно в пазуху признано нефизиологичным. Среди других муколитических препаратов заслуживает внимания производное цистеина – карбоцистеин. Благодаря возможности стимулировать сиалилтрансферазу (фермент, отвечающий за синтез сиаломуцинов бронхиальными железами), этот препарат занимает особое место. Он делает возможным замещение патологически измененной слизи, вязкой и агрессивной, блокирующей соустье околоносовых пазух и слуховую трубу на слизь, имеющую физиологический состав и реологические свойства, соответствующие нормальным показателям [5, 9, 11].

Карбоцистеин воздействует на место образования слизи, поэтому его терапевтический эффект не зависит от состояния патологической слизи, блокирующей дыхательные пути и слуховую трубу. Карбоцистеин стимулирует в бокаловидных клетках продукцию менее вязкого муцина и оптимизирует соотношение кислых и нейтральных сиаломукоидов. Благодаря этому между слоем вязкой, патологической слизи и слизистой оболочкой образуется новая прослойка слизи с нормальными реологическими свойствами. Именно она контактирует с ресничками мерцательного эпителия, отгоняя сверху старую, густую слизь. Это создает условия для возобновления нормальной деятельности мукоцилиарного клиренса. Густая, вязкая слизь с измененными реологическими свойствами играет при этом роль инородного тела, которое эвакуируется и удаляется из организма, находясь на поверхности «нормальной» слизи. В отличие от классических ферментов, не происходит полного разрушения патологически измененной слизи, а более физиологическое восстановление деятельности мукоцилиарного защитного механизма с последующей эвакуацией патологического содержимого. Помимо вышесказанного, карбоцистеин стимулирует регенерацию слизистой оболочки, восстанавливает ее структуру, уменьшает количество бокаловидных клеток. Препарат также восстанавливает секрецию активного IgA, количество сульфгидридных групп, потенцирует деятельность ресниччатых клеток, являясь не только муколитиком, но и мукорегулятором [2, 4, 8, 10].

Такие эффективные и разнообразные механизмы действия карбоцистеина сделали его весьма популярным в пульмонологии при лечении острых и хронических бронхитов, пневмоний, бронхиальной астмы. Карбоцистеин выпускают многие компании под различными названиями (Флюдитек, Флуифорт, Флювик, Мукопронт, Мукодин, Дрилл, Бронкатар и др.). Из всей многообразной гаммы препаратов на основе карбоцистеина опыт использования в оториноларингологии имеет Флюдитек. Именно этот препарат используют в клинике оториноларингологии Одесского национального медицинского университета как базовый мукомодификатор во время лечения больных с разными формами ринитов, синуситов и отитов как в комплексе с антибактериальными препаратами, так и в виде монотерапии. Флюдитек выпускает французская компания «Иннотек Интернациональ» в форме сиропа, содержащего 5% карбоцистеина (для взрослых) или 2% карбоцистеина для детей и младенцев.

Одним из перспективных направлений в отношении лечения гнойных гайморитов остается проведение рациональной антибактериальной терапии, которая, в свою очередь, является одной из ответственных и противоречивых проблем современной медицины в целом. С одной стороны, тяжесть и характер заболевания диктуют назначение антибактериального препарата в ранние сроки, когда клиницист еще не располагает данными о природе возбудителя, а с другой стороны, нерациональное ис-

пользование антибиотиков приводит к развитию резистентных штаммов, вызывает депрессию иммунной системы и аллергическую перестройку в организме [2, 4, 5].

Одновременное назначение карбоцистеина и антибиотиков потенцирует лечебную эффективность последних при воспалительных процессах в области как верхнего, так и нижнего отделов дыхательного тракта. Кроме того, карбоцистеин взаимно повышает эффективность глюкокортикостероидной терапии, усиливает бронхолитический эффект теофиллина. Активность карбоцистеина ослабляют противокашлевые и атропиноподобные средства [6].

Целью исследования является определение эффективности и безопасности карбоцистеина (Флюдитек) у пациентов, страдающих острым и обострением хронического риносинусита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения данного исследования была сформирована группа из 20 пациентов, страдающих острым и обострением хронического риносинусита и получавших карбоцистеин (Флюдитек) в форме 5% сиропа по 3 ст. ложки в день и Флемоксин Солютаб по 500 мг 3 раза в сутки. В случае ухудшения течения заболевания пациент досрочно выходил из исследования с последующим обследованием и назначением пункционного метода лечения синусита. Также была сформирована группа контроля из 20 пациентов, получавших Флемоксин Солютаб по 500 мг 3 раза в сутки в виде монотерапии.

По характеру течения подавляющее большинство больных (90%) имели острое течение заболевания, 10% – рецидивированное. Продолжительность заболевания к моменту начала лечения Флюдитеком составила: до 7 дней – 8 человек; до 7–14 дней – 28 больных; более двух недель – 4 человека. Клиническая картина у больных с заболеваниями полости носа и околоносовых пазух характеризовалась в 33% случаев наличием густого слизистого секрета, в 67% – слизисто-гнояного отделяемого.

Оценку безопасности применения карбоцистеина (Флюдитек) проводили на основании данных о нежелательных и непредвиденных эффектах препарата, выявленных в процессе применения с учетом изучения субъективных и объективных критериев. В зависимости от наличия и выраженности побочных эффектов выносили заключение о переносимости препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования регистрировали в специально разработанной карте. Динамику клинических проявлений оценивали по системе баллов. Учитывали такие показатели, как головная боль, недомогание, затруднение носового дыхания, выделения из носа, нарушение обоняния. Оценку проводили по 3-балльной шкале (0 – отсутствие симптома, 1 – незначительная жалоба, 2 – умеренная, 3 – выраженная жалоба). Максимально больной мог набрать 15 баллов.

Об эффективности препарата также свидетельствовала динамика показателей ультразвукового сканирования. Применение двухмерного ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике ОБРС стало возможным благодаря техническому совершенствованию оборудования в последние десятилетия, значительно улучшившему разрешающую способность аппаратуры (рис. 1).

В табл. 1 и на рис. 2 представлены результаты лечебной эффективности и безопасности применения препарата Флюдитек в исследуемой группе по сравнению с контрольной.

Итоговая оценка испытанной схемы комплексной терапии экссудативных синуситов определена по отзывам пациентов по принципу: «отлично», «хорошо», «удовлетворительно» и «неудовлетворительно» (табл. 2). Критерием оценки было



Рис. 1. На рентгенограмме справа – тотальное затемнение верхнечелюстной пазухи, на УЗИ – выраженный отек слизистой с наличием жидкости

Таблица 1
Сравнительная динамика уменьшения клинических признаков заболевания в исследуемой и контрольной группах (средние суммарные показатели)

Дни	Исследуемая группа	Контрольная группа
День 0	13,4±0,8	13,8±0,7
День 2	11,85±0,7	12,8±0,6
День 4	8,7±0,6*	11,2±0,5
День 6	5,65±0,5*	7,6±0,5
День 8	0,86±0,6	2,1±0,6

Примечание: * – разница между исследуемой и контрольной группами статистически достоверна при $p < 0,05$.

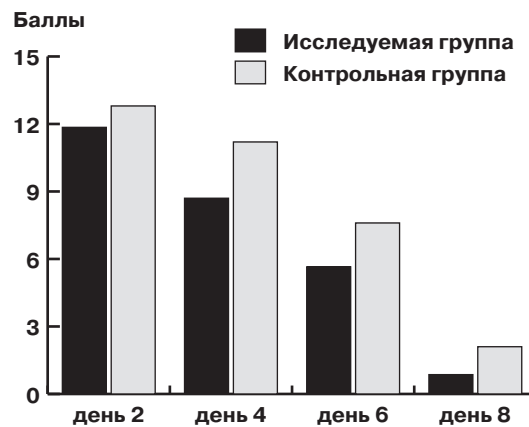


Рис. 2. Динамика уменьшения клинических проявлений в исследуемой и в контрольной группах

Таблица 2
Итоговая оценка эффективности лечения

Оценка	Исследуемая группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)
Отлично	5 (25)	4 (20)
Хорошо	14 (70)	8 (40)
Удовлетворительно	1 (5)*	7 (35)
Неудовлетворительно	-	1 (5)

Примечание: * – разница между исследуемой и контрольной группами статистически достоверна при $p < 0,05$.

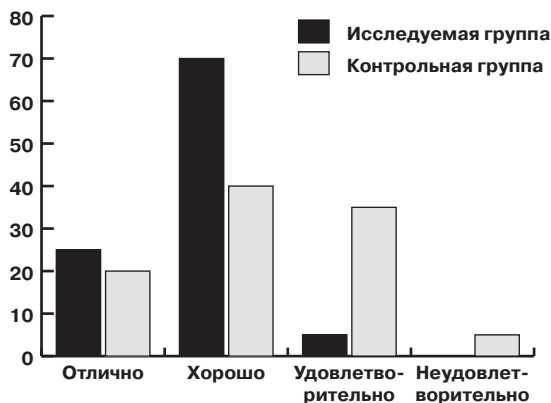


Рис. 3. Итоговая оценка эффективности лечения

субъективное мнение об уменьшении выраженности симптомов заболевания (полнота и скорость), наличие или отсутствие каких-либо побочных эффектов. Результаты опроса представлены на рис. 3.

Из приведенных выше данных можно сделать вывод об уверенном уменьшении гнойного экссудата как в исследуемой, так и в контрольной группе больных, однако на фоне приема препарата Флюдитек (карбоцистеин) положительный эффект возник быстрее и у большего числа больных уже к 4-у дню (см. табл. 1). Ни в одном случае не было отмечено нежелательных побочных явлений в ходе лечения препаратом Флюдитек (карбоцистеин).

Муколітична терапія при гострих і хронічних ексудативних синуситах

С.М. Пухлик, М.С. Бучацький

Вивчення конкретних механізмів зміни мукоциліарної функції при різних патологіях верхніх дихальних шляхів та вуха дозволить визначити оптимальні варіанти муколітичної і мукорегулюючої терапії.

Лікарські засоби, що виявляють подібний терапевтичний ефект, об'єднують у групи муколітичних, секретомоторних і секретолітичних препаратів.

Серед муколітичних препаратів заслуговує уваги похідне цистеїну - карбоцистеїн. Завдяки можливості стимулювати сіалілтрансферазу, карбоцистеїн робить можливим заміщення патологічно зміненої слизу, який блокує сполучення навколоносових пазух і слухову трубу, на слиз, що має фізіологічний склад і реологічні властивості, відповідні до нормальних показників.

Ключові слова: мукоциліарний кліренс, риносинусит, карбоцистеїн, Флюдітек.

Сведения об авторах

Пухлик Сергей Михайлович – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский,2; E-mail: lor@te.net.ua.

Бучацкий Максим Сергеевич – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский,2; тел.: (048) 720-14-23.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гарашенко Т.И. Мукоактивные препараты в лечении заболеваний носа и околоносовых пазух / Т.И. Гарашенко // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 5. – С. 1–5.
2. Гарашенко Т.И. Мукоактивные препараты в лечении заболеваний верхних дыхательных путей / Т.И. Гарашенко, М.Р. Богомилский // Ринология. – 2002. – № 2. – С. 28–39.
3. Митин Ю.В. Исследования эффективности мукоактивного препарата Флюдитек у больных с острым гнойным сред-

4. Митин Ю.В. Мукомодификаторы в лечении риносинуситов / Ю.В. Митин, Л.Р. Криничко // ЖУНГБ, 2005.
5. Рязанцев С.В. Секретолитическая и секретомоторная терапия острых и хронических синуситов / С.В. Рязанцев // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1998. – № 4 (16). – С. 90–92.
6. Рязанцев С.В. Роль муколитических, секретолитических и секретомоторных препаратов в лечении острых и хрониче-

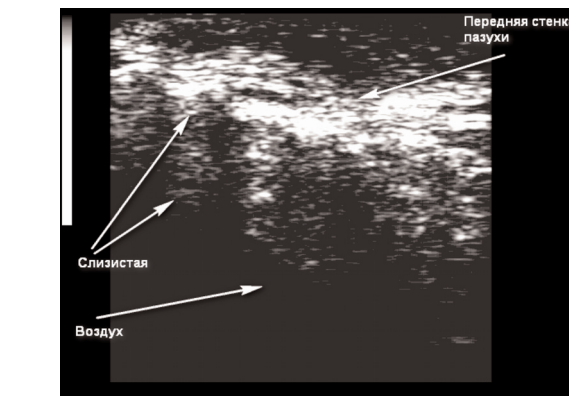


Рис. 4. Нормальная эхограмма верхнечелюстной пазухи

Все приведенные выше данные свидетельствуют о достаточно высокой лечебной эффективности препарата Флюдитек (карбоцистеин) у больных, страдающих острым и обострением хронического синусита по сравнению с контрольной группой пациентов. Наиболее целесообразно максимально раннее назначение препарата с момента возникновения заболевания. Наряду с лечебной эффективностью препарат обладает безопасностью применения.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное исследование позволяет рекомендовать препарат Флюдитек (карбоцистеин) для лечения больных острым и с обострением хронического синусита.

Mucolytic therapy for acute and chronic sinusitis exudative

S.M. Puhlik, M.S. Buchatskiy

The study of specific mechanisms of mucociliary function changes in different diseases of upper respiratory tract and ear will determine the best options of mucoregulating and mucolytic therapy.

Drugs with similar therapeutic effect is combined in groups of mucolytic, secretomotoric and secretolytic drugs.

Among mucolytic drugs deserves attention the derivative of cysteine – carbocysteine. With the ability to stimulate sialyltransferase, carbocysteine makes possible to replace the pathological mucus which blocks the paranasal sinuses fistula and Eustachian tube, on the mucus with a physiological composition and rheological properties corresponding to the normal controls.

Key words: mucociliary clearance, rhinosinusitis, carbocysteine, Fluditec.

7. Рязанцев С.В. Современные аспекты муколитической терапии синуситов / С.В. Рязанцев // Российская оториноларингология. – 2003. – № 1 (4). – С. 165–168.
8. Effect of SCMC on nasal mucociliary clearance and viscoelasticity of nasal mucus in chronic sinusitis / Y. Majima, M. Inagaki, K. Hirata et al. // Pract. Otol. – 1987. – № 80, V. 8. – P. 1313–1319.
9. Reversibility of reduced mucociliary, in chronic sinusitis / Y. Sakakura, Y. Majima, S. Saido et al. // Clin. Otorinolaringol. – 1985. – № 10. – P. 79–83.
10. Catalano G.B. La carbocisteina nella patologia flogistica cronica rinosinusale / N. Mallanino, A. Serra // Otorinolaringologia. – 1981. – № 31. – P. 1–11.
11. Carboxymethylcysteine in the glue ear syndrome / M.C. Guinecc // Brit.J. Clin. Practice. – 1977. – V. 31, № 7–8. – P. 105–106.

Статья поступила в редакцию 14.03.2013