

*С.М. ПУХЛИК***ОСТРЫЙ СИНОСИТИТ У БОЛЬНЫХ С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ***Одес. нац. мед. ун-тет*

Проблема воспалительных заболеваний околоносовых пазух на сегодняшний день крайне актуальна. Заболеваемость риносинуситом за последние 10 лет увеличилась в 2 раза, а удельный вес количества госпитализированных по этому поводу возрастает ежегодно на 1,5-2%. Наибольшее число больных приходится на возраст от 18 до 55 лет. Острый синусит занимает одну из лидирующих позиций по распространенности среди заболеваний ЛОР органов. Так, в США ежегодно регистрируется до 24 млн случаев острого синусита. В Европе распространенность данной патологии составляет 3,4 случая на 100 тыс. населения в год. В последнее десятилетие в России отмечается рост заболеваемости острым синуситом до 12,7 случая на 1 тыс. населения [5]. В структуре синусита 56-73% приходится на долю поражения верхнечелюстной пазухи в связи с ее наибольшими размерами, высоким расположением естественного соустья и близким контактом с корнями зубов.

В то же время во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности аллергических заболеваний, в том числе дыхательных путей. По данным разных авторов, до 30% взрослого населения планеты и до 40% детей страдают аллергическим ринитом [10]. Наличие аллергического ринита существенно снижает резистентность к внедрению инфекционных агентов, в том числе таких, которые приводят к инфекционному воспалению околоносовых пазух [6]. Лечение пациентов с острым риносинуситом, имеющих отягощенный аллергологический анамнез, имеет ряд особенностей, которые следует учитывать при выборе оптимальной этиологической и патогенетической терапии.

В первой фазе развития инфекционного процесса происходит вирусное инфицирование, вслед за которым присоединяется вторичная бактериальная инфекция. Первичное вирусное инфицирование происходит в основном риновирусами (30-50%), а также вирусами гриппа и парагриппа, аденовирусами. Часто развивается синусит в результате активизации вторичной флоры на фоне течения аллергического ринита [7]. Морфологический характер поражения слизистой оболочки при инфекционном воспалении подобен таковой при аллергическом рините. Воспаленная слизистая оболочка пораженной пазухи значительно утолщается, из-за выраженного отека отмечается блокада естественного соустья, что затрудняет аэрацию пазухи и создает оптимальные условия для размножения патогенных микроорганизмов. Наиболее частыми возбудителями синуситов являются *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, различные виды стафилококков и стрептококков. У 44,9% больных обнаруживаются *S. pneumoniae*, у 17,3% – *H. influenzae*, у 10,2% – анаэробы, у 7,1% – ассоциации аэробов (*S. pneumoniae* и *H. influenzae*). Исследования недавних лет показывают прямую связь между увеличением количества аллергических заболеваний носа и ростом распространенности стафилококков в качестве возбудителей бактериального синусита. Так, у пациентов, страдающих аллергическим ринитом, стафилококк выделяется в 8,3-22,8% случаев [5].

Репликация инфекционного агента в лимфоидной ткани приводит к повышению содержания брадикинина, интерлейкинов, простагландинов и гистамина как медиаторов воспаления [15]. Гистамин представляет со-

бой биологически активное вещество, которое присутствует в большинстве тканей организма (в гранулах тучных клеток, базофилов, гистаминергических нервных клетках и др.) и выполняет функцию посредника различных физиологических и патологических реакций. Эффекты стимуляции H1-гистаминовых рецепторов включают: сокращение гладких мышц (особенно трахеи и бронхов), усиление выделения слизи в дыхательных путях, дилатацию и повышение проницаемости капилляров, усиление высвобождения медиаторов воспаления из нейтрофилов [9]. Таким образом, гистамин при острых вирусных риносинуситах опосредует каскад патологических реакций, подобный аллергическому каскаду [12], в результате чего развивается отек слизистой оболочки вследствие вазодилатации, отмечается повышенная проницаемость сосудистой стенки, раздражение нервных окончаний, гиперпродукция слизи секреторными клетками [6].

Наряду с высокой распространенностью острых синуситов, возрастает и удельный вес количества аллергических заболеваний верхних дыхательных путей. По официальным данным, аллергический ринит и аллергические заболевания верхних дыхательных путей отмечаются у 7-22% населения Украины (в зависимости от региона, возрастных характеристик, пола и др.) [1-3]. Известно, что механизм аллергического воспаления тесно сопряжен с взаимодействием клетки-аллергена. Это приводит к высвобождению многочисленных медиаторов воспаления. В формировании и развитии воспаления при аллергическом рините участвуют практически все известные лимфоидные и нелимфоидные клеточные популяции: тучные клетки, клетки Лангерганса, эозинофилы, различные субпопуляции Т-лимфоцитов и др. Одна из ведущих ролей при аллергическом рините отводится гистамину, однако не меньшую роль играют и такие медиаторы, как цитокины, молекулы адгезии, факторы эозинофилов и тучных клеток, а также лейкотриены. Все перечисленные медиаторы обуславливают не только запуск воспаления при рините, но и поддержание хронического воспаления. Лейкотриены синтезируются из арахидоновой кислоты, которая высвобождается при иммунологической стимуляции

различных клеток, участвующих в воспалении. Цистеиниловые лейкотриены (ЛТС₄, ЛТД₄, ЛТЕ₄) – важные проагматические медиаторы, связывающиеся с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами в дыхательных путях человека и вызывающие развитие симптомов со стороны дыхательных путей, включая бронхоконстрикцию, нарушение проницаемости стенок сосудов, выделение слизи и накопление эозинофилов. Таким образом, под воздействием важнейших медиаторов – гистамина и лейкотриенов начинается хемотаксис клеток и формирование воспалительной инфильтрации в слизистой оболочке верхних дыхательных путей. В дальнейшем наблюдается взаимодействие с иммунной системой, развитие пролиферативно-фибропластической реакции, переход в хроническое воспаление [9]. Немаловажное значение имеет тот факт, что даже в период ремиссии аллергического ринита в верхних дыхательных путях сохраняется так называемое минимальное персистирующее воспаление, которое само по себе создает благоприятный фон для инвазии респираторной инфекции. Минимальное персистирующее воспаление представляет собой непрерывный воспалительный процесс с минимальной активностью, который может сопровождаться полным отсутствием симптоматики у пациентов [4, 14].

С учетом вышеуказанных особенностей патогенеза синуситов при аллергических заболеваниях ЛОР-органов становится очевидным, что дополнение терапии больных острым синуситом препаратами, блокирующими аллергическое воспаление, позволяет значительно повысить эффективность лечения и ускорить выздоровление [4].

Практический интерес в лечении таких пациентов представляет применение фиксированной комбинации двух патогенетически обоснованных средств – монтелукаста и левоцетиризина. Такой комбинацией, доступной на отечественном рынке, является препарат «Гленцет Эдванс». В состав препарата входят монтелукаст натрия (10 мг) и левоцетиризина гидрохлорид (5 мг).

Левоцетиризин является мощным селективным антагонистом H1-гистаминовых рецепторов и представляет собой фармакологически активный энантиомер цетиризина,

обладающий антиаллергическим и противовоспалительным эффектом благодаря влиянию на гистаминзависимую стадию аллергических реакций, а также снижению проницаемости сосудов и миграции эозинофилов, ограничению высвобождения медиаторов воспаления [11, 13]. Являясь представителем последнего поколения H1-гистаминовых рецепторов, левоцетиризин характеризуется оптимальным профилем фармакокинетики и фармакодинамики: высокая биодоступность, быстрое начало и достаточная продолжительность действия, отсутствие влияния на психомоторные и когнитивные функции [8, 16]. Другой компонент комбинированного препарата «Гленцет Эдванс» – монтелукаст, представитель класса антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Монтелукаст является активным соединением, которое с высокой избирательностью и химическим средством связывается с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами CysLT1, подавляя вызванные воздействием антигенов клеточные и неклеточные компоненты воспаления. При этом указанное вещество практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и не накапливается в других органах и тканях. Эти свойства монтелукаста позволяют эффективно воздействовать на

патогенетические звенья инфекционно-аллергического воспаления, уменьшая проявления риносинусита. Как показывает клинический опыт, полное подавление синтеза лейкотриенов при использовании H1-гистаминоблокаторов и глюкокортикоидных препаратов не достигается, что обуславливает необходимость применения комбинации этих средств для воздействия на все звенья патогенеза (Л.И. Романова, 2013).

Для подтверждения тезиса о комплексной консервативной терапии пациентов с острым синуситом и аллергическими заболеваниями дыхательных путей нами проведено обследование и лечение 85 больных острым гайморитом и гайморозтмоидитом (диагноз устанавливался на основании жалоб, анамнестических данных, результатов отоларингологического осмотра, лабораторного и инструментального обследования).

Цель исследования: изучение эффективности препарата «Гленцет Эдванс» в комплексной терапии больных острым риносинуситом, отягощенным аллергологическим анамнезом, и его влияния на уменьшение отека и улучшение аэрации пазух в сравнении с интраназальными кортикостероидами.

Дизайн исследования

- **Количество пациентов:**
- 30+30 человек (основная и контрольная группа) и группа сравнения 25 человек.
-
- **Диагноз и критерии включения:**
- Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет
- Установленный диагноз острый риносинусит вирусной или бактериальной этиологии
- Сопутствующий диагноз аллергический ринит как самостоятельное заболевание и/или бронхиальная астма
- Способность пациента к адекватному сотрудничеству
-
- **Диагноз и критерии исключения:**
- Возраст до 18 лет
- Индивидуальная непереносимость монтелукаста, левоцетиризина или какого-либо из компонентов препарата
- Неспособность пациента к адекватному сотрудничеству
- Острый риносинусит без аллергического анамнеза
- Приём нерекондуемых лекарственных средств
- Несоблюдение предписаний врача
- Беременность и период кормления грудью
-
- **Подбор дозы препарата:**
- Пациентам основной группы назначается 1 таблетка один раз в сутки вечером, в течение 14 дней. Пациентам контрольной группы сравнения согласно инструкции к применению препарата **Назонекс** 2 дозы 2 раза в день. Группа сравнения не получала противоаллергической терапии.
- **Методы объективизации:**
- Лист наблюдения за пациентом

Лист наблюдения за пациентом принимающим Гленцет Эдванс.

Инициалы пациента: _____ Возраст: _____ Пол: Муж / Жен

Диагноз: _____

Сопутств.: _____

Характеристика пациента:

Наблюдения	Данные
С чем совпадает данный синусит(простуда, послесезонный стоматит и др.)	
Количество эпизодов острого синусита за последние 12 месяцев	
Аллергическая предрасположенность	
Количество дней болезни до обращения к врачу	

Назначены ли антибиотики: Да _____ Нет _____

Назначены ли промывания полости носа: Да _____ Нет _____

Субъективные:

Симптомы в первый день	До лечения	Через 13 дней	Через 30 дней	Через 1 час	Через 2 часа	Через 6 часов	Через 12 часов
Заложенность носа							
Усиление							
История обоняния							
Боль в области пазух							

Симптомы	До лечения	Через 2 дня лечения	Через 5 дней лечения	Через 10 дней лечения	Через 14 дней лечения
Заложенность носа					
Усиление					
История обоняния					
Боль в области пазух					

Оценка в баллах

0 - отсутствие; 1 - слабые (симптомы снижены, но сохраняются); 2 - умеренные (симптомы снижены в среднем); 3 - выраженные (симптомы снижены или отсутствуют полностью)

На какие сутки пациент почувствовал первое действие препарата _____ (если эффект был в первые сутки, указать через какое время после приема)

Через 2 недели лечения субъективные оценки пациента:

- 1) Значительное улучшение _____
- 2) Незначительное улучшение _____
- 3) Состояние не изменилось _____
- 4) Ухудшение состояния _____

Побочное действие препарата - _____

Рис. 1. Лист наблюдения

Характеристика пациентов

Основная группа – 30 человек (12 мужчин + 18 женщин). Средний возраст – 34,6 лет. 11 больных острым вирусным риносинуситом, 19 – с острым бактериальным синуситом.

Контрольная группа – 30 человек (10 мужчин + 20 женщин). Средний возраст – 33,8 лет. 10 пациентов с вирусным РИ и 20 – с бактериальным РС.

Группа сравнения – 25 пациентов (9 мужчин + 16 женщин). Средний возраст – 29,8 лет. 8 пациентов с вирусным и 16 – с бактериальным острым риносинуситом.

Основные схемы лечения

Острый вирусный риносинусит – носовой душ, назальные деконгестанты, синупрет. Для основной группы добавлялся «Гленцет Эдванс» по 1 таблетке в день. Для контрольной группы назначался эндоназально «Назонекс» по 2 дозы 2 раза в день. Группа сравнения не получала противоаллергической терапии.

Острый бактериальный риносинусит – носовой душ, назальные деконгестанты, синупрет. В каждой группе применялась

антибактериальная терапия при необходимости пункции верхнечелюстных пазух. Антибиотики – амоксициллин, при непереносимости – макролиды.

Оценка симптомов

Для оценки эффективности терапии использовалась шкала субъективных ощущений. Также учитывались объективные данные – гиперемия и отек слизистой оболочки полости носа, характер отделяемого носовой полости. Сумма всех баллов представлена в виде общего клинического счета (ОКС). Минимальное ОКС для здорового человека составило 0 баллов, максимальное – 12 баллов.

Бальная шкала субъективных ощущений

Субъективные критерии	Нет	Слабые	Умеренные	Выраженные
Заложенность носа	0	1	2	3
Снижение обоняния	0	1	2	3
Тяжесть в проекции в/челюстных и лобных пазух	0	1	2	3
Отделяемое	0	1	2	3

* Максимальное число баллов -12

Рис. 2. Бальная шкала субъективных ощущений

Клиническая эффективность оценивалась таким образом:

Значительное улучшение – полное исчезновение признаков заболевания (ОКС на 14-й день равен 0-4).

Улучшение – частичное исчезновение симптомов (ОКС на 10-й день равен 4-8).

Без эффекта – снижение показателя ОКС не более, чем на 20% от изначального.

Ухудшение – усиление признаков заболевания после 72 час от начала лечения, увеличение показателей ОКС.

Переносимость препарата

«Гленцет Эдванс» оценивалась так:

Хорошая – при отсутствии побочных эффектов.

Удовлетворительная – при слабых, транзиторных побочных эффектах, не повлекших отмены препарата.

Неудовлетворительная – при возникновении побочных эффектов, потребовавших отмены препарата и интенсивной фармакологической коррекции возникших осложнений.

Оценка результатов лечения

- Исследование закончили все пациенты.

- Переносимость препарата по оценке врачей, была хорошей у 24 больных, у 6 – удовлетворительной (транзиторная сухость слизистой оболочки полости носа).

Динамика ОКС в группах обследованных больных

Время от начала лечения	Основная группа	Контрольная группа	Группа сравнения
До лечения	11,4±1,0	11,2±1,2	11,2±1,0
После 72 час	7,1±1,1	7,3±1,3	8,6±1,2
На 10 сутки	3,4±0,8	3,3±0,8	5,2±0,6*
На 14 сутки	2,3±0,4	2,4±0,0,5	4,9±0,6*

Рис. 3. Динамика клинических симптомов в процессе лечения в баллах

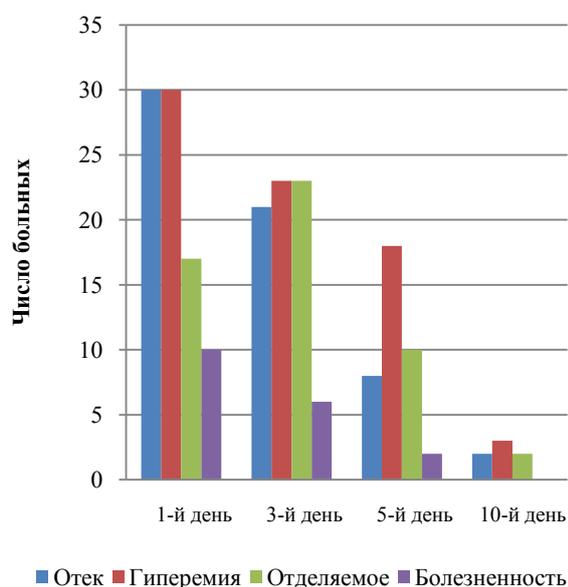


Рис. 4. Динамика симптомов острого риносинусита в основной группе

Как видно из полученных результатов, ведущие симптомы острого риносинусита достаточно быстро купировались в

основной и контрольной группах по отношению к группе сравнения уже к 5-у дню лечения. Причем четкое отличие от группы сравнения отмечалось с первых дней лечения. Быстрота наступления клинического эффекта у больных, получающих «Гленцет Эдванс» и «Назонекс», была сравнима.

Результаты лечения по баллам общеклинического счета

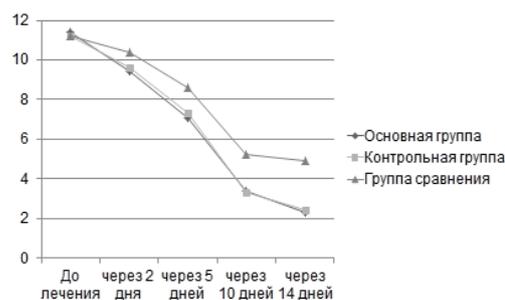


Рис. 5. Результаты лечения

Оценка ринореи

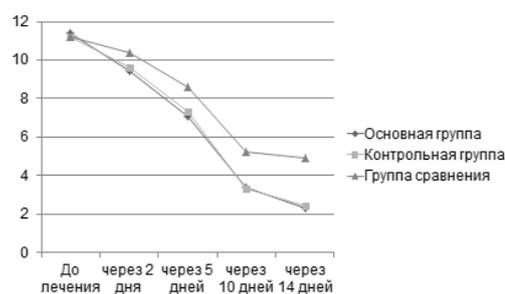


Рис. 6. Динамика ринореи в процессе лечения

Между основной и контрольной группами в оценке ринореи не было практически существенных отличий, в то время как у пациентов группы сравнения выделения из носа были более обильными и длительными.

Наиболее эффективно «Гленцет Эдванс» проявил себя при оценке носового дыхания.

Результаты балльной оценки результатов лечения показали, что в основной и контрольной группах они были похожими и высокоэффективными, а в группе сравнения к окончанию лечения были значительно хуже. Это можно объяснить только отсут-

вием факторов, влияющих на сопутствующее аллергическое воспаление.

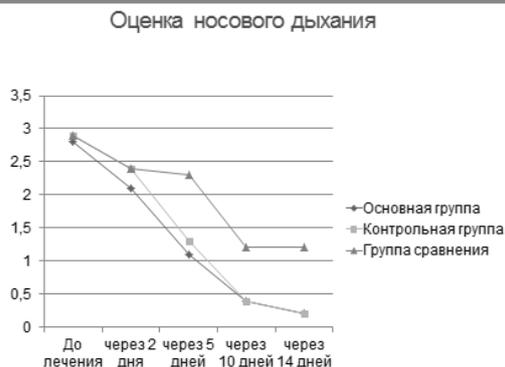


Рис. 7. Динамика состояния носового дыхания в процессе лечения

Клиническая эффективность к 10 дню лечения

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Группа сравнения
Значительное улучшение	27	28	18
Улучшение	3	2	7
Без эффекта	-	-	-

Рис. 8. Клиническая эффективность к 10-у дню лечения.

Выводы

Воспалительные явления в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух имеют подобный патогенез как при инфекционном, так и при аллергическом воспалении. Нередко воспаление имеет смешанный характер. Учитывая высокую распространенность аллергических заболеваний ЛОР-органов, а также их склонность к персистирующему бессимптомному течению, комплексное лечение больных острым риносинуситом с отягощенным аллергологическим анамнезом рационально дополнять средствами, направленными на подавление воспаления, опосредованного выбросом гистамина и провоспалительных лейкотриенов.

«Гленцет Эдванс» является комплексным препаратом, имеющим в своем составе блокатор гистаминовых рецепторов – левоцетиризин и избирательный антагонист лейкотриеновых рецепторов – монтелукаст. Оптимальный состав данного препарата обеспечивает быстрый противовоспалительный эффект, регресс симптомов риносинусита, уменьшение отека и нормализацию аэрации пазух.

Клиническая сравнительная оценка препарата «Гленцет Эдванс» была сравнима с применением топического препарата «Назонекс» при лечении больных острым риносинуситом.

Литература

1. Данилычева И.В. Некоторые аспекты образа жизни больных поллинозом // Consilium Medicum. – 2003. – № 5(4). – С. 223-225.
2. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К. Клиника, диагностика, лечение поллинозов: фокус на лоратадин (Кларидол) // РМЖ (Рус. мед. журн.). – 2013. – № 9. – С. 454-459.
3. Зайков С.В. Современные представления о лечении поллиноза // Клин. иммунол. аллергол. инфектол. – 2008. – №3(14)с. – С. 49-54.
4. Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у пациентов с аллергией // Лечащий врач. – 2006. – №9. – С. 13-16.
5. Крюков А.И., Туровский А.Б. Антибактериальная терапия острого среднего отита и синусита у взрослых в амбулаторной практике // РМЖ. – 2012. – № 21. – С. 1188-1191.
6. Кузнецова Л.В. Особенности терапии ОРВИ у пациентов с аллергическими заболеваниями // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 6 (92). – XI/XII.
7. Тарасова Г.Д. Особенности лечения осложненных форм аллергического ринита // Лечащий врач. – 2008. – №4. – С. 28-33.
8. Щербак И. Б. Акценты антигистаминной терапии: левоцетиризин // Укр. медичний часопис. – 2012. – № 3 (89) – V/VI.
9. Шкорботун В.А., Кубышкин А.В. Патогенетическое обоснование комбинированной терапии при аллергическом рините // Укр. мед. часопис. – 2013. – №2 (94) – III/IV.
10. Canonica G.W., Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies // Clin. Exp. Immunol. – 2009. – 158(3): 260-271.

11. Day J.H., Ellis A.K., Rafeiro E. Levocetirizine: a new selective H1 receptor antagonist for use in allergic disorders // *Drugs Today (Barc)*. – 2004. – № 40(5). – P. 415-421.
12. Gentile D.A., Skoner D.P. Viral rhinitis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2001. – 1(3). – P. 227-234.
13. Nettis E., Calogiuri G.F., Di Leo E. et al. Once daily levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria // *J. Asthma Allergy*. – 2008. – № 2. – P. 17023.
14. Ricca V., Landi M., Ferrero P. et al. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – №105(1 Pt. 1). – P. 54-57.
15. Skoner D.P., Gentile D.A., Fireman P. et al. Urinary histamine metabolite elevations during experimental influenza infection // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2001. – №87(4). – P. 303-306.
16. Walsh G.M.A review of the role of levocetirizine as an effective therapy for allergic disease // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2008. – № 9(5). – P. 859-867.

References

1. Danilycheva IV. Some aspects of the lifestyle of patients with hay fever. *Consilium Medicum*. 2003;5(4):223-5. Russian.
2. Didkovskii NA, Malashenkova IK. The clinic, diagnosis and treatment of hay fever: Focus on loratadine (Klaridol). *Rus med zhurnal*. 2013;(9):454-9. Russian.
3. Zaikov SV. Modern views on the treatment of hay fever. *Klin immunol allergol infektol*. 2008; 14(3):49-54. Russian.
4. Zaitseva OV. Acute respiratory infections in patients with allergy. *Lechashchii vrach*. 2006;(9):13-6. Russian.
5. Kriukov AI, Turovskii AB. Antibiotic therapy of acute otitis media and sinusitis in adult outpatients. *Rus med zhurnal*. 2012;(21):1188-91. Russian.
6. Kuznetsova LV. Features of treatment of URTI patients with allergic diseases. *Ukr medichnii chasopis*. 2012;92(6):11-2. Russian.
7. Tarasova GD. Features of treatment of complicated forms of allergic rhinitis. *Lechashchii vrach*. 2008;(4):28-33. Russian.
8. Shcherbak IB. Accents of antihistamine therapy: levocetirizine. *Ukr medichnii chasopis*. 2012;89(3):5-6. Russian.
9. Shkorbotun VA, Kubyshkin AV. Pathogenetic substantiation of combination therapy in allergic rhinitis. *Ukr medichnii chasopis*. 2013;94(2):3-4. Russian.
10. Canonica GW, Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin Exp Immunol*. 2009 Dec;158(3):260-71. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04017.x. Epub 2009 Aug 25. Review. PubMed PMID: 19765020; PubMed Central PMCID: PMC2792821.
11. Day JH, Ellis AK, Rafeiro E. Levocetirizine: a new selective H1 receptor antagonist for use in allergic disorders. *Drugs Today (Barc)*. 2004 May;40(5):415-21. Review. PubMed PMID: 15319796.
12. Gentile DA, Skoner DP. Viral rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001 May;1(3):227-34. Review. PubMed PMID: 11892040.
13. Nettis E, Calogiuri GF, Di Leo E, Cardinale F, Macchia L, Ferrannini A, Vacca A. Once daily levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *J Asthma Allergy*. 2008 Dec 16;2:17-23. PubMed PMID: 21437140; PubMed Central PMCID: PMC3048603.
14. Ricca V, Landi M, Ferrero P, Bairo A, Tazzer C, Canonica GW, Ciprandi G. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jan;105(1 Pt 1):54-7. PubMed PMID: 10629452.
15. Skoner DP, Gentile DA, Fireman P, Cordoro K, Doyle WJ. Urinary histamine metabolite elevations during experimental influenza infection. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 Oct;87(4):303-6. PubMed PMID: 11686422.
16. Walsh GM. A review of the role of levocetirizine as an effective therapy for allergic disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Apr;9(5):859-67. doi:10.1517/14656566.9.5.859. Review. PubMed PMID: 18345961.

Поступила в редакцию 21.09.15.

© С.М. Пухлик, 2015