



## БАРЬЕРНАЯ ТЕРАПИЯ – НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

С. В. Рязанцев

### PROTECTIVE BIOFILMS IN THERAPY OF ALLERGIC RHINITIS

S. V. Rjasantsev

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия  
(Директор – засл. врач РФ, член-корр. РАМН, проф. Ю. К. Янов)

Работа посвящена принципиально новому методу профилактики и лечения аллергического ринита – созданию специальной барьерной пленки на основе эктоин гидрокомплекса на поверхности слизистой оболочки полости носа, препятствующей контакту аллергена с рецепторами слизистой оболочки.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, слизистая оболочка полости носа, барьерная функция, морская вода.

**Библиография:** 12 источников.

The work dedicated to the new allergic rhinitis therapy. A special biofilm based on ectoin hydrocomplex don't admit allergents to contact with nasal mucosa.

**Key words:** allergic rhinitis, nasal mucosa, protective function, aqua maris.

**Bibliography:** 12 sources.

Начало нового тысячелетия ознаменовалось пугающими прогнозами, касающимися роста распространенности аллергического ринита. В настоящее время уже никого не удивляет тот факт, что среднестатистическая распространенность аллергического ринита в мире составляет около 30%. Меньшие цифры распространенности данного заболевания сейчас принято относить за счет гиподиагностики. Гиподиагностика аллергического ринита в разных странах и в разных регионах Российской Федерации обычно объясняется недостаточной укомплектованностью аллергологической службы, устаревшими диагностическими методиками, плохой службой статистики. По прогнозам большинства исследователей заболеваемость аллергическим ринитом будет неуклонно повышаться (по некоторым данным, до 5% в год) и к 2020 году может составить до 50% детского населения [1, 2, 10, 11].

Объяснений феномену резкого роста аллергического ринита в последние два десятилетия приводится много. Одной из наиболее вероятных гипотез является наследственная. Так как гены, отвечающие за формирование аллергии, передаются по рецессивному типу, то, естественно следует ожидать дальнейшего распространения данной патологии в каждом последующем поколении. Связано это с усилением миграционных потоков и с некоторыми другими факторами.

Однако одной лишь наследственностью полностью объяснить распространение аллергического ринита невозможно. В последние годы довольно популярной становится гигиеническая гипотеза. Согласно этой гипотезе улучшение качества жизни человека, связанное с устранением из его быта большинства неблагоприят-

ных агентов (в первую очередь бактериальной и грибковой флоры), ведет к резкому увеличению аллергических заболеваний в данной популяции. И действительно, рост аллергии наблюдается в первую очередь в наиболее развитых странах, что нельзя связать исключительно с улучшением диагностики и статистики.

Некоторые исследователи указывают еще на целый ряд факторов, способствующих увеличению доли аллергопатологии: загрязнение воздуха выхлопными газами автотранспорта и промышленными выбросами, все большая концентрация населения в городах, господствующий стереотип домашнего образа жизни, когда человек вынужденно или добровольно большую часть жизни проводит в замкнутом помещении с большим количеством аллергенов. Упоминаются и другие факторы, например глобальное потепление, способствующее более ранней и более продолжительной поллинииции в странах с некогда умеренным климатом.

Различных гипотез и теорий можно привести огромное количество. Но как бы они не противоречили друг другу, общий вектор развития все равно склоняется к постоянному росту числа заболевших аллергическим ринитом, чем бы это не было вызвано.

**Современные стандарты лечения аллергического ринита. Фармакотерапия аллергического ринита.** Сейчас благодаря стандартам лечения аллергического ринита ARIA, которые неоднократно переиздавались, пересматривались и усовершенствовались [10], имеются четко сформировавшиеся представления о том, как следует лечить аллергический ринит. Причем представления эти практически идентичны у



большинства врачей, независимо от того, в какой системе здравоохранения и в каком государстве они работают.

Комплексное лечение аллергического ринита складывается из трех основных направлений – иммунотерапии, элиминационной терапии и фармакотерапии. Наибольшее распространение из всех этих трех направлений получила фармакотерапия аллергического ринита. Она заключается, как известно, в комбинации трех основных фармакологических групп препаратов. Группа антигистаминных препаратов конкурентно блокирует место гистамина и некоторых других биологически активных веществ на нервных окончаниях. Тем самым удается избежать таких ярко выраженных симптомов аллергического ринита, как зуд, чихание, ринорея, слезотечение. На смену первому поколению антигистаминных препаратов, обладающих целым рядом побочных эффектов (в первую очередь воздействия на центральную нервную систему и седативной деятельности), пришло второе поколение, избавленное от этих неблагоприятных воздействий и доступное активным слоям населения – водителям автотранспорта, учащимся, работникам умственного труда (лоратадин, цетиризин, эбастин). Самые современные антигистаминные препараты (фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин) уже не проходят курс метаболизма в печени и способны широко сочетаться с другими фармакологическими препаратами, в первую очередь с макролидами.

К сожалению, подавляющее большинство антигистаминных препаратов не способно избавить от основного симптома персистирующего аллергического ринита – заложенности носа. Это заставляет больных широко и длительно использовать вазоконстрикторные препараты, что обязательно приводит к синдрому медикаментозного ринита. Указания на то, что некоторые современные антигистаминные препараты (дезлоратадин, левоцетиризин) частично снимают носовую блокаду, коренным образом положения не меняет. В клиническом плане это улучшение носового дыхания не столь заметно и в ряде случаев все равно требует дополнительного применения вазоконстрикторных препаратов.

Самым популярным методом лечения аллергического ринита в настоящее время является топическая кортикостероидная терапия (будесонид, флутиказона пропионат, мометазон фураат, флутиказона фураат). Данный метод лечения позволяет, помимо эффектов антигистаминной терапии, добиться снятия назальной обструкции и полного восстановления носового дыхания. Препараты эти обычно назначают на длительный срок (от одного по трех месяцев и больше), но наблюдается и довольно стойкая ремиссия (до полугода и больше) после отмены этих препаратов.

Последствия антигистаминных препаратов обычно не наблюдается.

Стабилизаторы мембран тучных клеток, очень популярные в лечении аллергического ринита в прошлые годы, в настоящее время назначаются крайне редко, хотя и сохранены в стандартах ARIA [10]. Связано это с их низкой эффективностью, намного уступающей кортикостероидным препаратам.

В последние годы при тяжелых персистирующих аллергических ринитах, сочетающихся с бронхиальной астмой, стали применять антилейкотриеновые препараты [10].

Таким образом, в настоящее время основой терапии персистирующего аллергического ринита и среднетяжелых и тяжелых форм интермиттирующего аллергического ринита являются длительные курсы терапии топическими кортикостероидными препаратами, иногда в комбинации с антигистаминными препаратами и (в случае тяжелого течения) с антилейкотриеновыми препаратами. Монотерапия антигистаминными препаратами возможна только при легких формах интермиттирующего аллергического ринита [10].

**Иммунотерапия аллергического ринита.** Несмотря на то что принципы иммунотерапии аллергического ринита известны давно, на практике этот метод применяется достаточно редко. Связано это в первую очередь с организационными трудностями (недостаточное количество профессиональных аллергологов), относительно высокой стоимостью данного метода, большими трудозатратами (неоднократные инъекции за период лечения). Попытки создать специфические иммуновакцины в виде сосательных леденцов для профилактики аллергического ринита пока еще не увенчались успехом, хотя клинические испытания уже проводятся. Вследствие этого направление иммунотерапии аллергического ринита широкого распространения в настоящее время не получило.

**Элиминационная терапия аллергического ринита.** Принципы элиминационной терапии аллергического ринита хорошо известны. Это предотвращение контакта больного аллергическим ринитом с проблемным аллергеном. Например, удаление из быта аллергика проблемных аллергенов и их носителей – в первую очередь кошки, хомяка, собаки, домашних декоративных птиц, сухого корма для домашних рыбок. Меры эти являются более социальными, чем медицинскими. Можно декларировать пользу от элиминации домашнего любимца, ставшего членом семьи, но выполнить это на практике не всегда представляется возможным.

В настоящее время все большее развитие получает индустрия, связанная с удалением ал-



лергенов (в первую очередь клещей, домашней пыли) из жилых помещений. Это и специальные моющие средства, и моющие пылесосы, и фильтры, и особые ткани для наволочек и постельного белья, не пропускающие данного аллергена. Но в целом все эти меры внедрены еще крайне недостаточно.

Большое воодушевление вызывает другое направление элиминационной терапии аллергического ринита – попытки механического удаления аллергена с поверхности слизистых оболочек полости носа. Следует помнить, что использование в этих целях обычной стерильной воды крайне опасно, потому что вследствие значительной разницы в осмотическом давлении дистиллированной воды и носового секрета может произойти нарушение функции мукоцилиарного транспорта. Реснички перестанут согласованно колебаться, что вызовет нарушения мукоцилиарного клиранса. Поэтому применяются солевые растворы, по своему осмотическому составу близкие к плазме крови. Многочисленные исследования установили, что оптимальным для элиминационной терапии аллергического ринита является не солевой раствор, а изотонический раствор морской воды. Помимо чисто механического удаления чужеродного аллергена с поверхности слизистой оболочки полости носа, морская вода оказывает целый ряд положительных воздействий на данную слизистую оболочку, связанную с действием многочисленных микроэлементов, входящих в ее состав.

Терапевтическую ценность морской воды определяют ее физико-химические особенности. При этом ее следует рассматривать как естественный раствор, находящийся в эквilibрированном (уравновешенном) состоянии, т. е. когда токсичность отдельных солей погашается присутствием других солей.

Соли в морской воде находятся в основном в виде соединений, главными из которых являются хлориды (88% от массы всех растворенных твердых веществ), далее идут сульфаты (10,8%) и карбонаты (0,3%), в остальные (0,2%) входят соединения кремния, азота, фосфора, органических

веществ. В процентном отношении соли распределяются следующим образом: хлористый натрий занимает доминирующее место и составляет 77,8%, затем идут хлористый магний (английская соль) – 4,7%, сернокислый кальций – 3,6% сернокислый калий – 2,5%, углекислый калий – 0,3%, бромистый магний – 0,2% и др. В солевом составе морской воды преобладают хлориды, в речной больше карбонатов и органических соединений [8].

Соленый вкус воды зависит от содержания в ней хлористого натрия, иначе поваренной соли, горький вкус формируют хлористый магний, сульфаты натрия, магния. Слабощелочная реакция морской воды, рН которой равняется 8,38–8,40, зависит от преобладающего количества щелочных элементов: натрия, кальция, магния, калия.

Для проведения процедур в области верхних дыхательных путей наиболее подходящими являются воды с концентрацией хлористого натрия от 0,5 до 3%, реже – до 5% и, как исключение, – до 10%, поэтому морская вода после ультрафильтрации разбавляется дистиллированной водой. Морская вода увлажняет сухие слизистые оболочки, способствует быстрому размягчению и отделению корок и плотного экссудата. При этом на слизистые оболочки оказывается механическое и тепловое воздействие водной струи, а также специфическое трофическое действие солей и микроэлементов, способствующих восстановлению защитной функции оболочки [5, 7, 9].

Установлено, что стерилизованная морская вода, приведенная к изотоническому состоянию, поддерживает нормальное физиологическое состояние слизистой оболочки полости носа.

В 2003 г. В. Е. Браславский изучал выраженность зуда, чихания и ринореи при применении Аква Марис в комплексной терапии сезонного аллергического ринита [3] (рис. 1).

Благодаря этой работе и ряду последующих позже аналогичных исследований спрей «Аква Марис» стал регулярно использоваться для элиминации аллергенов с поверхности слизистой оболочки полости носа при аллергических ринитах [1–4, 6].

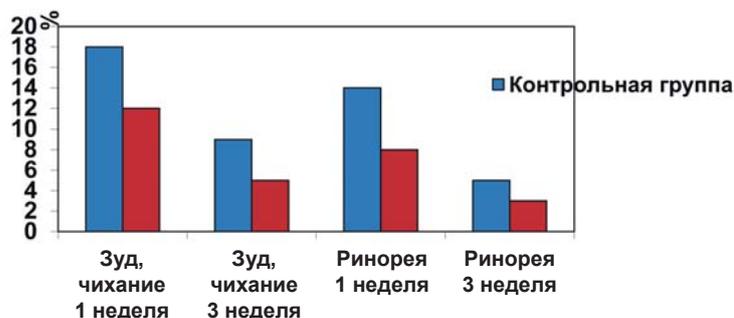


Рис. 1. Выраженность зуда, чихания и ринореи при применении Аква Марис в комплексной терапии сезонного аллергического ринита.

**Барьерный метод профилактики аллергического ринита.** Несмотря на большую популярность метода элиминационной терапии аллергического ринита морской водой, имеется и ряд недостатков. В первую очередь – это вопрос о режиме применения данного препарата. По существу, происходит удаление уже попавших на слизистую оболочку полости носа аллергенов. Но в ряде случаев (например, во время ночного сна или пропуска элиминации, связанного с забывчивостью пациента) аллергены остаются на поверхности слизистой оболочки и успевают запустить механизм аллергической реакции с выбросом гистамина и других биологических активных веществ.

Поэтому определенными преимуществами пользуется барьерный метод профилактики аллергического ринита. Основы барьерного метода были заложены достаточно давно, но наибольшего применения этот метод достиг в конце 60-х и 70-х годов прошлого века. Именно тогда широко применяли так называемые полинологические маски, препятствующие контакту аллергена со слизистой оболочкой полости носа. В основном они использовались при сезонных аллергических ринитах, так как трудно себе представить круглогодичное использование данных масок. Но даже кратковременное ношение их было связано с большими неудобствами, и от их применения полностью отказались.

Как известно, любая научная мысль развивается по спирали. Сейчас, на очередном витке данной спирали, мы вновь пришли к идее барьерного метода, но теперь уже на качественно новом уровне.

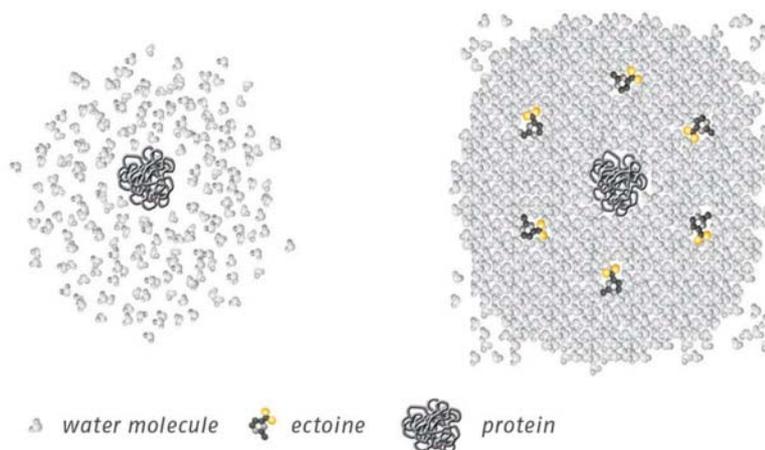
Внимание ученых привлекли микроорганизмы, способные выживать в экстремальных условиях – на ледниках, в пустынях, жерлах вулканов. Такие микроорганизмы называются экстремофилами, и они относятся к наиболее древним формам жизни. Чтобы выжить в экстремальных

условиях данные микроорганизмы вынуждены производить защитные вещества, названные экстремолитами. Одним из таких веществ является эктоин. Он обладает космотропными свойствами и способен инициировать межмолекулярные взаимодействия среди молекул воды, создавая комплексы из молекул воды. Вокруг протеинов с помощью комплексов из молекул воды эктоин образует «гидратационный щит», стабилизирующий и защищающий клетки от повреждения под действием неблагоприятных условий внешней среды (рис. 2). Образую кластеры с молекулами воды, эктоин способен поддерживать тургор клеток, не влияя на их биохимические процессы и не участвуя в них.

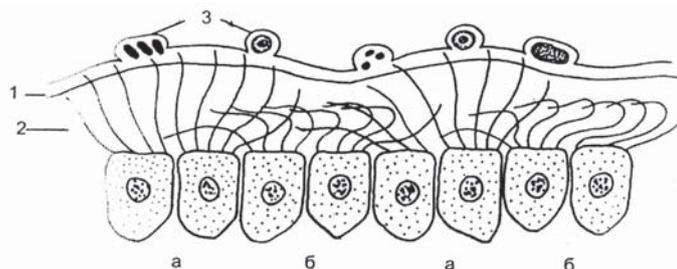
Внешние воздействия повреждают клеточную мембрану, что ведет за собой потерю жидкости и инициацию воспалительных процессов в тканях. Эктоин-гидрокомплекс образует защитный стабилизирующий слой на поверхности клеток, предотвращающий губительный контакт с аллергенами.

Почему среди известных осмолитов выбран именно эктоин? Причиной тому уникальные химические свойства молекулы, благодаря которым эктоин способен оказывать протективное и противовоспалительное действие на клетки (*in vitro et in vivo*). Он не токсичен (исследования по вне- и внутриклеточному введению), химически инертен и практически не метаболизируется. Следовательно, эктоину присуще местное, а не системное действие с отсутствием побочных эффектов.

В конце 80-х – начале 90-х гг. XX века открытие экстремофилов и последующее обнаружение необычных продуктов их жизнедеятельности с уникальными свойствами вызвали фурор в научном сообществе и биотехнологической индустрии. Потенциальное использование экстремолитов (в частности, эктоина) в фармацевтической и кос-



**Рис. 2.** Формирование «гидратационного щита», стабилизирующего и защищающего клетки от повреждения под действием неблагоприятных условий внешней среды.



**Рис. 3.** Мукоцилиарный клиренс основа механизма естественной защиты: а – эффективная фаза, б – фаза возвратного движения;

1 – более вязкий слой, 2 – менее вязкий (перецилиарный) слой, 3 – микроорганизмы, аллергены, ксенобиотики, гаптены.

метической промышленности очень широко. Эктоин уже применяется как компонент лечебной косметики, и в настоящее время ведутся исследования по подтверждению его терапевтического действия в дерматологии (псориаз, нарушения иммунных функций кожи, сухость), пульмонологии (ингаляции при воспалении легких астматических реакциях), гастроэнтерологии (болезнь Крона) и неврологии (болезни Альцгеймера и Паркинсона, диабет 2-го типа, амилоидозы).

Кроме всего перечисленного, эктоин способен тормозить воспалительные процессы дыхательных путей. Эффект остановки распространения воспаления длится свыше 150 ч.

Естественно, барьерные свойства эктоина заинтересовали и аллергологов, что послужило основой для возрождения барьерных методов профилактики аллергического ринита. Теоретически представляется крайне соблазнительным создать своеобразную гидропленку, лежащую на поверхности мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа и создающую непроницаемый для аллергенов барьер. Так как эта пленка состоит только из эктоина, как своеобразного «центра концентрации» молекул воды, то она не очень массивна и может продвигаться ресничками как традиционное «слизистое одеяло» (рис. 3).

Помимо чисто барьерной функции, у эктоина выявлен целый ряд дополнительных функций, особо привлекательных при лечении аллергопатологий. Так, наблюдается стабилизация мембран большинства клеток в слизистой оболочке полости носа, в том числе и тучных клеток. Поэтому действие его может быть сравнимо

с использовавшимися ранее стабилизаторами мембран тучных клеток – кромогликата натрия и недокромила. Также отмечено снижение выраженности аллергической воспалительной реакции и реакции гиперчувствительности.

В последние годы был проведен целый ряд исследований по сравнению назального спрея эктоин 2% с кромоглициевой кислотой (2009), плацебо (2010), азеластином (2010), беклометазоном (2011) и исследований эффективности и безопасности эктоина 2% у детей (2011).

Пока все клинические исследования были проведены за рубежом, но в ближайшем будущем у производителей в планах организация российских исследований эффективности эктоина при аллергических ринитах. Среди уже оконченных исследований эффективности по сравнению с кромоном, топическим антигистаминным препаратом и гкс – практически со всеми возможными классами препаратов, используемых для терапии симптомов аллергии.

В настоящее время закончена регистрация нового препарата, содержащего эктоин и изотонический раствор морской воды – Аква Марис Сенс. Данный препарат уже доступен в аптечной сети и может применяться для лечения аллергического ринита с двухлетнего возраста.

Аква Марис Сенс представляет инновационную безопасную альтернативу традиционным препаратам для лечения аллергии. По эффективности он сравним с другими препаратами, традиционно применяемыми для лечения аллергического ринита, но не дает побочных эффектов и хорошо переносится пациентами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Богомилский М. Р., Ревякина В. А. Аллергический ринит у детей: пособие для врачей. – М., 2002. 80 с.
2. Богомилский М. Р., Гаращенко Т. И., Бабакина Л. А. Особенности местной терапии в комплексном лечении аллергических ринитов у детей // Рос. ринология. – 2005. – № 4. – С. 173–176.
3. Браславский В. Е., Сафрыгин К. В., Ежова О. А. Назальный спрей AQUAMARIS в комплексном лечении сезонного аллергического ринита // Рос. оторинолар. – 2003. – № 4. – С. 201–204.
4. Гаращенко Т. И. Современная терапия аллергических ринитов у детей // Рус. мед. журн. – 2002. – № 5. – С. 273.



5. Гаращенко Т. И., Ильенко Л. И., Гаращенко М. В. Элиминационная терапия слизистых оболочек верхних дыхательных путей в профилактике гриппа и ОРВИ // Рос. оторинолар. – 2003. – № 3. – С. 195–198.
6. Желтикова Т. М., Тарасова Г. Д., Мокроносова М. А. Элиминация бытовых аллергенов как профилактика аллергических ринитов // Рос. оторинолар. – 2003. – № 2 (5). – С. 221–225.
7. Науменко Н. Н., Захарова Г. П. Аква Марис в реабилитации ринологических больных // Новости оторинолар. и логопатол. – 2002. – № 3. – С. 88–91.
8. Рязанцев С. В. Морская вода в ринологии // Новости оторинолар. и логопатол. – 2002. – № 3. – С. 115–118.
9. Топические препараты для лечения острого и хронического ринита / А. С. Лопатин [и др.] // Consilium medicum – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 123–126.
10. ARIA 2008 (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma initiative)
11. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / G. Roberts [et al.] // Eur. J. Of allergy and clinical immunology-2013. – N 2. – P. 73–78.

**Рязанцев** Сергей Валентинович – докт. мед. наук, профессор, зам. директора по научной части Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи. Россия, 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; тел.: + (812)-316-28-52, e-mail: lor-obshestvo@bk.ru

УДК 616.284-003.2-08-039.76

## **ЭКССУДАТИВНЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ – СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ.**

**В. М. Свистушкин<sup>1</sup>, Г. Н. Никифорова<sup>1</sup>, Е. А. Шевчик<sup>1</sup>, А. В. Золотова<sup>2</sup>**

### **OTITIS MEDIA WITH EFFUSION – MODERN CAPABILITIES OF CONSERVATIVE TREATMENT**

**V. M. Svistushkin, G. N. Nikiforova, E. A. Shewchik, A. V. Zolotova**

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова». Москва, Россия

(Зав. каф. уха, горла и носа – проф. В. М. Свистушкин)

<sup>2</sup> ГУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского». Москва, Россия

(Зав. каф. оториноларингологии ФУВ – проф. В. И. Егоров)

Экссудативный средний отит (ЭСО) является широко распространенной патологией, неэффективное лечение которой приводит к развитию стойкой тугоухости. Консервативное лечение данного заболевания включает в себя проведение мероприятий, направленных на восстановление функций слуховой трубы, в том числе катетеризацию с введением лекарственных препаратов. Проведено исследование эффективности транстубарного введения флуимуцил-антибиотика ИТ в составе комплексной терапии экссудативного отита по сравнению с транстубарным введением суспензии гидрокортизона. На фоне применения флуимуцил антибиотика отмечено сокращение сроков лечения на 2–4 дня, а также уменьшение случаев неэффективности консервативной терапии, и, как следствие, необходимости шунтирования барабанной полости.

**Ключевые слова:** Экссудативный средний отит, муколитическая терапия, флуимуцил-антибиотик ИТ (Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат)

**Библиография:** 69 источников.

Otitis media with effusion is a wide spread pathology, that leads to the permanent hearing loss. The aim of the conservative treatment is to restore the function of the Eustachian tube. One of the conservative treatment method is the Eustachian tube catheterization. The effectiveness of catheterization with Fluimucil-antibiotic IT (Thiamphenicoli glycinas acetylcysteinas), compared to the hydrocortisone was performed. The appliance of Fluimucil-antibiotic IT (Thiamphenicoli glycinas acetylcysteinas) leads to more rapid clinical recovery and the decrease of the cases, that demand surgical treatment.

**Key words:** Otitis media with effusion, mucolytic, Fluimucil-antibiotic IT (Thiamphenicoli glycinas acetylcysteinas)

**Bibliography:** 69 sources.