

Применение топической ингаляционной антибиотикотерапии у детей с затянувшимся аденоидитом

И.М. Кириченко

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Topic inhaled antibiotic therapy in children with prolonged adenoiditis

I.M. Kirichenko

Peoples' Friendship University, Moscow, Russia

В связи с необоснованным назначением системных антибиотиков при лечении инфекций верхних дыхательных путей проблема развития антибиотикорезистентности в настоящее время особенно актуальна. Частое применение системной антибиотикотерапии в детском возрасте приводит к нарушению микробиоты и вторичному иммунодефициту. Альтернативное назначение топической антибиотикотерапии в сочетании с муколитиками обеспечивает доставку антибиотика непосредственно к очагу воспаления и облегчает его проникновение путем разрушения биопленок. В статье рассматриваются вопросы применения тиамфеникола глицината ацетилцистеината при затянувшихся аденоидитах у детей. В России это лекарственное средство представлено препаратом Флуимуцил®-антибиотик ИТ и выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора, который можно использовать не только инъекционно, но и в виде ингаляций и растворов для орошения слизистых оболочек. Тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат помогает улучшить течение заболевания, в ряде случаев избежать инвазивных процедур и сократить применение системных антибиотиков.

Ключевые слова: дети, аденоидит, затянувшийся ринит, тубоотит, тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, антибиотикотерапия, ингаляционная терапия.

Для цитирования: Кириченко И.М. Применение топической ингаляционной антибиотикотерапии у детей с затянувшимся аденоидитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(3): 87–90. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-87-90

Currently the issue of antibiotic resistance is urgent due to the unreasonable prescription of systemic antibiotics in the treatment of the upper respiratory tract infections. Frequent use of systemic antibiotic therapy in childhood leads to disruption of the microbiota and the development of secondary immunodeficiency. Alternative topical antibiotic therapy together with mucolytics allows the antibiotic to penetrate directly to the inflammation site and destroy biofilms. The article outlines the use of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in children with prolonged adenoiditis. In Russia this antibiotic is presented by Fluimucil® IT; it is manufactured in the form of a lyophilisate for both injectable solutions and solutions for inhalations and irrigation of mucous membranes. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate helps to improve the course of the disease, in some cases, to avoid invasive procedures and reduce the use of systemic antibiotics.

Key words: children, adenoiditis, prolonged rhinitis, tubo-otitis, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate, antibiotic therapy, inhalation therapy.

For citation: Kirichenko I.M. Topic inhaled antibiotic therapy in children with prolonged adenoiditis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(3): 87–90 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-87-90

Более 90% острых инфекций респираторного тракта вызывается вирусами, поэтому назначение антибиотиков, в том числе у детей, не оправдано. Однако в амбулаторной практике в более чем 80% случаев при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) как взрослым, так и детям прописывают антибиотики, что не может не влиять отрицательно на течении заболевания и приводит к развитию антибиотикорезистентности [1].

Согласно данным Межрегионарной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) основными возбудителями бактериальных респираторных инфекций остаются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. На фоне несбалансированного назначения антибио-

тиков за последние годы произошли значительные изменения в состоянии антибиотикорезистентности. Так, выявлены повышение резистентности *S. pneumoniae* к макролидам и снижение чувствительности некоторых его штаммов к стандартным дозировкам аминопенициллинов [2]. Для предупреждения дальнейшего роста устойчивости микроорганизмов необходим сбалансированный подход к применению антибиотиков, который изложен в Распоряжении Правительства РФ от 25.09.2017 №2045-р «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации» [3]. Кроме того, приоритетной считается топическая антибиотикотерапия, позволяющая адресно поставлять антибиотики в очаг воспаления.

Кроме *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, основными бактериальными возбудителями внебольничных бактериальных респираторных инфекций у детей остаются *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*. Данными возбудителями обусловлены такие

© Кириченко И.М., 2019

Адрес для корреспонденции: Кириченко Ирина Михайловна – д.м.н., проф. кафедры оториноларингологии медицинского института Российского университета дружбы народов,
e-mail: loririna@yandex.ru

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

заболевания, как острый фарингит, фолликулярная и лакунарная ангины, острый средний отит, синуситы, эпиглоттит [4]. Все перечисленные микроорганизмы, особенно *S. pneumoniae*, образуют биопленки, затрудняющие проникновение антибиотиков в очаг воспаления. Условно-патогенные микроорганизмы, обитающие в верхних дыхательных путях, в больших концентрациях также могут присоединяться к патогенам в биопленках, проявляя агрессивные свойства. Поэтому борьба с биопленками, как и проблема антибиотикорезистентности, приобретает глобальный масштаб и требует пристального внимания медицинского сообщества.

Применение топических антибиотиков при респираторных бактериальных инфекциях позволяет доставлять лекарство непосредственно в очаг воспаления и снижает возможность развития антибиотикорезистентности. Приоритетным антибактериальным препаратом топического, в том числе ингаляционного применения, который может назначаться при широком спектре респираторных заболеваний, является тиамфеникола глицинат ацетилицистеинат (ТГА) – комплексное соединение, объединяющее в своем составе антибиотик широкого спектра действия и муколитик. Этот препарат разрешен для топического применения при инфекциях дыхательных путей, в том числе ингаляционно и эндобронхиально [5].

Тиамфеникол – антибиотик из группы амфениколов – синтетическое производное хлорамфеникола. Тиамфеникол имеет сходную структуру с хлорамфениколом, но отличается меньшей подверженностью биотрансформации за счет замещения нитрогруппы метилсульфоновой и обладает меньшей миело- и гепатотоксичностью. Оказывает бактериостатическое действие за счет ингибирования синтеза белка бактериальной клетки путем воздействия на субъединицу 50S рибосомы. Тиамфеникол обладает широким спектром действия против основных возбудителей инфекции дыхательных путей: грамположительных (*S. pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria spp.*, *Clostridium spp.*) и грамотрицательных (*H. influenzae*, *Neisseria spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia*

coli, *Shigella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia pestis*, *Brucella spp.*, *Bacteroides spp.*) [6].

Муколитики изменяют физико-химические свойства слизи. N-ацетилицистеин представляет собой муколитик прямого действия, разрушающий дисульфидные связи мукопротеидов патологического секрета и таким образом снижающий вязкость секрета. Антиоксидантный эффект обусловлен наличием SH-группы, которая связывается с окислительными токсинами, а также стимуляцией глутатиона. N-ацетилицистеин оказывает ингибирующее действие на биопленки бактерий, усиливает цилиарную активность, улучшая дренажную функцию [7].

К безусловным достоинствам препарата относятся его хорошая переносимость, отсутствие возрастных ограничений, низкая частота нежелательных реакций. Допустимые способы применения – внутримышечное введение, ингаляции, аппликации, промывания полостей носа [6].

Важно подчеркнуть, что Флуимуцил®-антибиотик ИТ (тиамфеникола глицинат ацетилицистеинат) широко применяется при ингаляционном пути введения. Преимущество ингаляционной терапии заключается в максимальном и быстром воздействии на слизистую оболочку дыхательных путей при использовании небольших доз лекарственного препарата, что дает возможность сократить или исключить прием системных противомикробных средств. При ингаляционном пути введения создается оптимальная концентрация непосредственно в очаге воспаления, что позволяет достичь максимального терапевтического эффекта; в плазме крови концентрация активных веществ достигает максимума в течение часа. Флуимуцил®-антибиотик также может применяться внутримышечно и для местного орошения слизистых оболочек носа, околоносовых пазух, уха.

Острый ринит на фоне рецидивирующих вирусных инфекций у детей – наиболее частое состояние, предшествующее острому поствирусному синуситу, аденоидиту, заболеваниям среднего уха. Вследствие длительного воспаления слизистой оболочки носа и околоносовых пазух происходит резкое

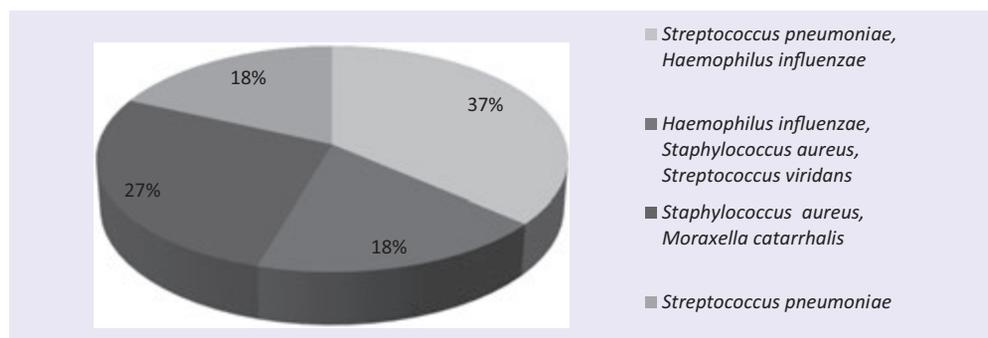


Рис. 1. Выделенная флора из полости носа до лечения препаратом Флуимуцил®-антибиотик ИТ.
Fig. 1. Flora from the nasal cavity before treatment with Flumucil®-antibiotic-IT.

ее утолщение, быстро развивается обтурация естественных соустьев, нарушаются дренажная функция выводных отверстий, вентиляция пазух и функция мукоциллиарной транспортной системы. Кровеносные сосуды расширяются, повышается проницаемость капилляров и развивается отек слизистой оболочки. В связи с нарушением аэрации и газообмена в пазухах появляется экссудат, который быстро обсеменяется и нагнаивается, т.е. развивается поствирусный синусит, а также острый, а затем и хронический аденоидиты. Увеличение аденоидов как иммунного органа, особенно у часто болеющих детей и детей с аллергией, приводит к стойкому воспалению в носоглотке, что может поддерживать рецидивирующее воспаление в полости носа и пазухах [8]. Возникает порочный круг.

Первыми и основными признаками увеличения аденоидов служат затруднение носового дыхания даже вне воспаления и сон с открытым ртом. Степень нарушения носового дыхания зависит от величины, формы и строения аденоидов, отношения их объема к размеру носоглотки. Если аденоиды блокируют устья слуховой трубы, возможно развитие экссудативного отита с последующим формированием адгезивного процесса в среднем ухе и стойкими нарушениями слуха.

Нами пролечены 11 детей возрасте от 7 до 14 лет (7 мальчиков и 4 девочки) с диагнозом «затянувшийся бактериальный ринит» (МКБ – J00.) после перенесенной вирусной инфекции. Заболевание осложнилось аденоидитом у всех обследованных, верхнечелюстным синуситом в 2 случаях и тубоотитом в 9. Все пациенты до обращения к нам получали антибактериальную терапию пенициллиновыми антибиотиками и макролидами (амоксциллин, амоксициллин клавулонат и рокситромицин) в течение 7–10 дней, а также деконгестанты, промывание носа методом перемещения антисептиками. Ранее ни у одного

пациента перед назначением антибиотикотерапии не исследовали флору полости носа и носоглотки для выявления патогенных микроорганизмов.

Всем детям мы проводили общую оценку состояния, ЛОР-осмотр, включая ринофарингоскопию, эндоскопию носоглотки, забор мазка их полости носа на флору, анализ методом ПЦР содержимого из полости носа на наличие ДНК основных респираторных патогенов, аудиометрию (тональная пороговая), импедансометрию, определение времени мукоциллиарного транспорта. По данным эндоскопической картины у всех обследованных были выявлены воспалительные изменения полости носа с гнойными выделениями и аденоидные вегетации 2–3-й степени с затруднением носового дыхания. Для оценки степени снижения слуха была использована Международная классификация тугоухости: норма – от 0 до 25 дБ; 1-я степень – 26–40 дБ; 2-я степень – 41–55 дБ; 3-я степень – 56–70 дБ; 4-я степень – 71–90 дБ; глухота – более 90 дБ.

Типы тимпанограмм определяли в соответствии с классификацией J. Jerger (1970 г.): тип А – нормальная аэрация барабанной полости (давление в ней равно атмосферному); тип В – полость среднего уха заполнена экссудатом; тип С – нарушение вентиляции полости среднего уха и возникновение в нем отрицательного давления. Выделяют два подтипа: С1 – пик кривой от 0 до –200 мм вод. ст.; С2 – пик кривой от –200 до –400 мм вод. ст. Функцию мукоциллиарного транспорта оценивали на основании результатов теста с угольным порошком: норма – до 15–20 мин, 1-я степень нарушений – 20–30 мин, 2-я степень – 31–60 мин, 3-я степень – более 60 мин.

Все пациенты получали небулайзерные ингаляции Флуимуцил®-антибиотик ИТ с режимом дозирования 125 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, обильное питье и домашний режим, разгрузочную терапию полости носа.

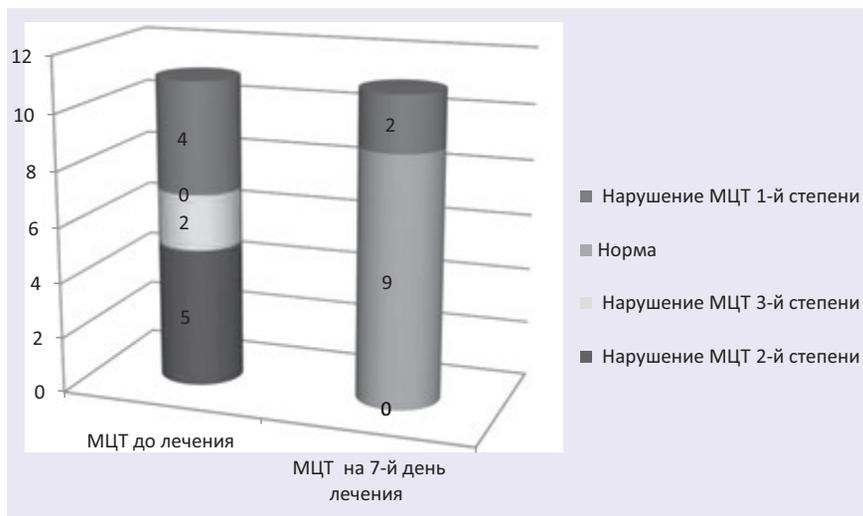


Рис. 2. Динамика показателей мукоциллиарного транспорта (МЦТ) до и после лечения.
 Fig. 2. Dynamics of indicators of mucociliary transport before and after treatment.

При анализе результатов мазков и ПЦР-диагностики получены микробные ассоциации из нескольких патогенов. Монокультура (*Streptococcus pneumoniae*) выделена только в 2 случаях.

В начале лечения нормальные значения мукоцилиарного транспорта отсутствовали у всех пациентов. Нарушение функции мукоцилиарного транспорта 1-й степени определялись у 4 детей, 2-й степени — у 5 и 3-й степени — у 2. Через 7 дней от начала лечения нормальные значения зарегистрированы у 9 детей, нарушение функции 1-й степени имелись у 2 детей.

Особой интерес представляет динамика аудио- и тимпанометрических показателей. Если до начала лечения 8 из 10 пациентов имели кондуктивную тугоухость 1-й степени, то на 7-й день лечения слух нормализовался у 10 из 11 детей. Если по данным тимпанометрии до лечения тип С1 — пик кривой от 0 до — 200 мм вод. ст. определялся в 9 случаях, то на 7-й день от начала лечения у 10 детей зафиксирована тимпанограмма типа А и у одного типа Аs.

На фоне ингаляционного применения препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ отмечено следующее:

- выраженная динамика риноскопической картины (уменьшение отечности полости носа, улучшение оттока и нормализация отделяемого) и уменьшение размеров аденоидной вегетация 2–3-й степени до 1–2-й степени у всех пациентов;
- нормализация времени мукоцилиарного транспорта;
- нормализация слуха и восстановление функции слуховой трубы;
- улучшение носового дыхания.

В заключение важно отметить, что при аденоидите на фоне затянувшегося бактериального ринита, осложненного тубоотитом, рекомендуется использовать в качестве стартовой терапии Флуимуцил®-антибиотик ИТ. Это позволит в значительной степени ускорить наступление реконвалесценции, избежать инвазивных процедур и в ряде случаев отказаться от неоправданного назначения системных антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Гаращенко Т.Н., Кириченко И.М.* Синупрет в лечении острого синусита у детей на фоне вирусной инфекции. Медицинский совет 2017; 1: 108–114. [Garashchenko T.N., Kirichenko I.M. Sinupret in the treatment of acute sinusitis in children on the background of a viral infection. Meditsinsky sovet (Medical Council) 2017; 1: 108–114. (in Russ)]
2. Информационное письмо Президента МАКМАХ Романа Сергеевича Козлова о состоянии антимикробной резистентности основных респираторных патогенов в России согласно эпидемиологическим данным МАКМАХ от 24.12.2018. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/news/letter-antimicrobial-resistance-respiratory-pathogens-russia-20181214/> (ссылка активна: 16.04.2019) [Information letter of the President of MACMACH Roman S. Kozlov on the state of antimicrobial resistance of the main respiratory pathogens in Russia according to the epidemiological data of MACMACH (letter from 24 12 2018. (in Russ)]. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/news/letter-antimicrobial-resistance-respiratory-pathogens-russia-20181214/> (the link is active on 16.04.19).
3. Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 N 2045-п «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации» <https://www.legalacts.ru/doc/rasporjazhenie-pravitelstva-rf-ot-25092017-n-2045-r-ob-utverzhenii/> (ссылка активна: 16.04.2019). [Order of the Government of the Russian Federation of September 25, 2017 N 2045-p “On approval of the Strategy for the prevention of the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation” (in Russ)] <https://www.legalacts.ru/doc/rasporjazhenie-pravitelstva-rf-ot-25092017-n-2045-r-ob-utverzhenii/> (the link is active on 16.04.19)
4. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей. Практическое руководство для врачей. Под ред. Н.А. Геппе, А.Б. Малахова. М., 2012; 47. [An integrated approach to the treatment and prevention of acute respiratory infections in children. A practical guide for doctors. N.A. Geppe, A.B. Malakhov (eds). Moscow, 2012; 47. (in Russ)]
5. *Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G.* A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). Int J Immunopathol Pharmacol 2007; 20(3): 607–617. DOI: 10.1177/039463200702000319
6. Официальная инструкция по применению Флуимуцил-антибиотик-ИТ. Регистрационный номер П №012977/01-090609, 2018. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3230.htm (ссылка активна: 10.10.2018) [Official instructions for use of Fluimucil-antibiotic IT, registration number P №012977/01-090609, 2018. (in Russ)] https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3230.htm (the link is active on 10.10.2018)
7. *Радциг Е.Ю.* Антибактериальные препараты при ЛОР-патологии у детей: показания и пути введения в организм. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2013; 92(1): 111–117. [Radzig E.Yu. Antibacterial drugs for ENT pathology in children: indications and routes of administration in the body. PEDIATRIA 2013; 92(1): 111–117. (in Russ)]
8. *Богомилский М.Р., Чистякова В.Р.* Детская оториноларингология. М.: ГЭОТАР Медицина, 2001; 431. [Bogomilsky M.R., Chistyakova V.R. Children’s otorhinolaryngology. Moscow: GEOTAR Meditsina, 2001; 431. (in Russ)]

Поступила: 13.03.19

Received on: 2019.03.13

Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «Замбон Фарма».

This work was financially supported by Zambon Pharma LLC.

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The author of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.