

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Пшенников Д.С., Анготоева И.Б., 2017  
УДК 616.211+616.216]-002-085.835.56  
DOI:10.23888/НМЖ20172277-282

**ПЕРСПЕКТИВЫ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ РИНОСИНУСИТА**

Д.С. ПШЕННИКОВ<sup>1</sup>, И.Б. АНГОТОЕВА<sup>2</sup>

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,  
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация;  
ГБУ РО «КБ имени Н.А. Семашко», ул. Семашко, 3, 390005, г. Рязань,  
Российская Федерация (1)

Российская медицинская академия последипломного образования,  
ул. Баррикадная, 2/1, 123995, г. Москва, Российская Федерация (2)

Глюкокортикостероиды благодаря выраженному противовоспалительному действию на сегодняшний день широко используются для терапии риносинусита любой этиологии. Активно применяется интраназальная глюкокортикостероидная терапия в виде спреев, однако их топическому ингаляционному применению необоснованно уделено мало внимания, что странно в свете широкого применения аэрозольтерапии при заболеваниях легких. Цель: оценить вероятность системного действия глюкокортикостероидов при интраназальном ингаляционном применении с помощью комплекса «Пари Синус» (компрессор + небулайзер). Исследование проведено на 30 здоровых волонтерах, которым в течение 7 дней ежедневно проводилась процедура ингаляции на аппарате «Пари Синус» раствором дексаметазона. Данный гормон был выбран по причине сильной глюкокортикоидной при отсутствии минералокортикоидной активности. После последней процедуры ингаляции определяли базальный уровень кортизола и глюкозы крови. Было статистически достоверно установлено ( $p < 0,05$ ), что ингаляционное применение дексаметазона не повлияло на уровень кортизола и глюкозы крови, что может свидетельствовать об отсутствии значимого системного действия на организм человека через угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Среднее количество кортизола крови у здоровых волонтеров на фоне ингаляций раствора дексаметазона с пульсирующей подачей на аппарате «Пари Синус»  $343 \pm 93,4$  нмоль/л, глюкоза крови составила  $4,51 \pm 0,49$  ммоль/л. Обе величины укладываются в средние значения нормы ( $23-626$  нмоль/л для кортизола и  $\leq 6,1$  для глюкозы). Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод о безопасности интраназальнойнебулайзерной терапии, что делает ее перспективным методом лечения риносинусита при обеспечении доставки лекарственного препарата непосредственно в околоносовые пазухи. По нашему мнению, необходимо более широкое применение топической ингаляционной терапии риносинусита, что в некоторых случаях может привести к отказу от системной лекарственной терапии.

*Ключевые слова:* риносинусит, ингаляционная терапия, небулайзер, кортизол.

## THE PROSPECTS FOR INHALATION THERAPY OF RHINOSINUSITIS

D.S. PSHENNIKOV<sup>1</sup>, I.B. ANGOTOEVA<sup>2</sup>

Ryazan State Medical University, Vysokovoltnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation;  
Ryazan Regional Clinical Hospital, Semashko str., 3, 390005, Ryazan, Russian Federation (1)  
Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Barrikadnaja str., 2/1, 123995, Moscow, Russian Federation (2)

**Glucocorticoids today are widely used for the treatment of rhinosinusitis. Intranasal Glucocorticoids therapy is actively used in the form of sprays. However, inhalation treatment of rhinosinusitis is rare, which is strange when intensive use of aerosol therapy for pulmonary diseases. The aim of this work is to estimate the probability of systemic adverse corticosteroids effects by inhalation use with Pari Sinus device (compressor PARISINUS with PARI LC SINUS nebuliser). The study was conducted on 30 healthy volunteers who received daily for a week inhalation of dexamethasone solution using the Pari Sinus. This hormone was chosen because it has a strong glucocorticoid in the absence of mineralocorticoid activity. Cortisol and glucose in venous blood were determined after a course of inhalation. The use of inhaled dexamethasone statistically significantly ( $p < 0,05$ ) did not affect the levels of cortisol and glucose, which may indicate the absence of significant systemic adverse effects through the hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression. The average values of cortisol and glucose, respectively, was  $343 \pm 93,4$  nmol/l and of  $4,51 \pm 0,49$  mmol/l. Both values are placed in the population average ( $23-626$  nmol/l for cortisol and  $\leq 6,1$  for glucose). Therefore, we can conclude about the safety of intranasal nebulizer therapy, which makes it a promising treatment for rhinosinusitis because the drug directly penetrates into the paranasal sinuses. In our opinion, a wider use of topical inhalation therapy for rhinosinusitis is needed, which in some cases may lead to the abandonment of systemic drug therapy.**

**Keywords:** *rhinosinusitis, inhalation therapy, nebulizer, cortisol.*

На сегодняшний день во всем мире отмечен существенный рост числа заболеваний носа и околоносовых пазух (ОНП). В общей структуре ЛОР патологии их поражение прочно заняло ведущие позиции в амбулаториях и стационарах [1]. В России и Европе за последние 20 лет отмечено увеличение заболеваемости риносинуситом (РС) почти в 2 раза [2], а в США около 5-15% взрослого населения и 5% детей страдают той или иной формой РС.

Риносинусит представляет собой воспалительное состояние слизистой носа и околоносовых пазух. V. Lund считает, что управление воспалением может не только нивелировать многие симптомы РС, такие как выделения из носа, заложенность, лицевые и головные боли, но

также может содействовать элиминации инфекционного агента [3]. Препаратами с сильнейшим противовоспалительным действием являются глюкокортикостероиды (ГКС), которые угнетают все звенья в цепи воспалительного процесса. Их применение широко показано при РС любой этиологии и длительности [4].

Системные ГКС при риносинусите на сегодняшний день практически не используются в России, что связано с большим количеством побочных эффектов стероидной терапии. В противовес этому топическая кортикостероидная терапия при РС используется повсеместно. Целесообразность использования интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС) связана с выраженным противовоспалительным

тельным действием, которое реализуется двумя путями: 1) через трансактивацию глюкокортикоид-зависимых противовоспалительных генов, 2) через трансрепрессию провоспалительных генов. Противовоспалительные эффекты интраназальных кортикостероидов обусловлены ингибированием провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1, 3, 4, 5) и, как следствие, уменьшением количества воспалительных клеток [5]. Терапия ИнГКС обеспечивает клинически значимое уменьшение воспаления, что улучшает дренаж и вентиляцию околоносовых пазух, повышает клиренс инфекционных агентов. Эти эффекты непосредственно направлены на уменьшение основных симптомов РС, связанных с воспалением, включая заложенность носа, ринорею и лицевые боли [4].

Однако, у топической терапии ИнГКС есть и свои недостатки. Их действие реализуется только в полости носа, работая в области переднего конца средней носовой раковины, иногда проникая в средний носовой ход. В полость околоносовых пазух данные лекарственные формы, как и все современные спреи, не проникают, ограниченно действуя только в полости носа [6]. Это обстоятельство не только значительно ограничивает возможности топической терапии ИнГКС, но и удлиняет сроки лечения, так как противовоспалительный эффект препарата реализуется в полости носа, безусловно, облегчая дренаж ОНП, но не оказывая медикаментозного воздействия на слизистую оболочку вовлеченной в патологический процесс пазухи.

Решить эту проблему может ингаляционный способ доставки лекарственного препарата, основной целью которой является достижение максимального терапевтического эффекта при топическом применении в дыхательных путях и значительном снижении системных нежелательных реакций. По нашему мнению, по аналогии со всей дыхательной системой, ингаляционная терапия при РС является наиболее предпочтительной, так как лекарственный препарат действует непосредственно в месте патологического про-

цесса при большей площади контакта. Это особенно актуально в свете того, что в настоящий момент существует и зарегистрирован в России ингаляционный комплекс (компрессор и небулайзер) «Пари Синус» (далее только «Пари Синус»), специально созданный для лечения заболеваний полости носа и ОНП. Он способен вырабатывать аэрозоль в пульсирующем режиме, который проникает непосредственно в ОНП и остается в них более продолжительное время. Согласно исследованиям, от 4 до 8% ингалируемого препарата проникает непосредственно в ОНП [7, 8].

Если учитывать концепцию единства верхних и нижних дыхательных путей и взаимосвязь патологических изменений у больных бронхиальной астмой (БА) с сопутствующими аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом [9, 10], то можно сравнить эффективность и безопасность топической терапии при заболеваниях легких, в частности небулайзерной терапии глюкокортикоидами БА или хронической обструктивной болезни легких, с патологией околоносовых пазух. Доказано, что небулайзерная ингаляционная кортикостероидная терапия коротким недельным курсом при заболеваниях легких является столь же эффективной, как и терапия пероральными ГКС [11]. При прочих равных условиях купирования основного заболевания неоспоримо преимущество местной терапии в отношении системных побочных эффектов от ГКС-терапии, особенно связанных с угнетением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС).

Учитывая доказанную безопасность и эффективность стероидного небулайзерного лечения при заболеваниях легких, перспективным выглядит ГКС небулайзерная терапия также и воспалительных заболеваний полости носа и ОНП при обеспечении доставки лекарственного препарата непосредственно в ОНП. Однако, при этом тоже необходимо оценить возможность стероидных нежелательных реакций.

#### **Цель исследования**

Оценить вероятность системного действия глюкокортикоидов при ин-

траназальном ингаляционном применении с помощью ингаляционного комплекса «Пари Синус».

#### **Материалы и методы**

Исследование проводилось на 30 здоровых волонтерах, которым в течение 7 дней ежедневно проводилась 1 процедура ингаляции на аппарате «Пари Синус» 4 мл раствора, содержащего 1 мл (4 мг) дексаметазона и 3 мл 0,9% физиологического раствора хлорида натрия, экспозиция 6 минут (по 3 минуты на каждую половину носа). Количество исследуемых мужчин 11, женщин 19. Средний возраст составил 25 лет. На следующий день после последней процедуры ингаляции определяли базальный уровень кортизола и глюкозы венозной крови.

Определение глюкозы и свободного кортизола крови производилось из венозной крови, полученной из подкожной вены в локтевой ямке натощак в 8:00, что связано с гормональными биоритмами и благоприятным функциональным состоянием пациента, так как уровень кортизола крайне чувствителен к внешним факторам.

Исходным уровнем кортизола крови у соматически (в том числе эндокринологически) здоровых лиц можно пренебречь, что связано с большой вариабельностью нормальных показателей кортизола. Чтобы исключить возможность скрытой эндокринной патологии все волонтеры отобраны с учетом нормального индекса массы тела (ИМТ) (18,5-24,99 кг/м<sup>2</sup>), рассчитанного по формуле: ИМТ = масса тела (кг) / рост (м<sup>2</sup>).

В данном исследовании эксперимент соответствует требованиям пересмотренной Хельсинкской декларации 2000 г., а все исследуемые подписали информированное согласие. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Microsoft Excel 2007.

#### **Результаты и их обсуждение**

При лечении глюкокортикостероидами так или иначе затрагиваются все обменные процессы в организме, в основном, через ГГНС. Прежде всего может страдать опорно-двигательный аппарат (вплоть до развития остеопороза через снижение вы-

работки гомона образования костной ткани (остеокальцина), иммунная система (снижение количества лейкоцитов крови), процессы роста и развития у детей, орган зрения (раннее развитие катаракты, глаукомы). Очень важно и чаще других исследуется действие гормонов именно на ГГНС, так как при этом определяется только потенциальный риск лечения, а не уже сформированная патология.

Дексаметазон, как синтетический фторированный глюкокортикостероид, обладает сильной глюкокортикоидной активностью при отсутствии минералокортикоидной активности. По этой причине гормон не влияет на ионы натрия и задержку воды, и, как следствие, прибавку в массе тела. Но дексаметазон через ГКС активность обладает выраженным угнетением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, среди всех стероидных гормонов это угнетение наиболее выражено. Поэтому при определении возможности его системного действия на организм человека наиболее целесообразно определять степень угнетения именно ГГНС. В качестве индикатора для этих целей в большинстве случаев определяется уровень кортизола крови, который снижается под воздействием экзогенных стероидных гормонов, особенно дексаметазона. Несмотря на то, что кортизол обладает большим разбросом нормальных физиологических показателей, а его уровень значительно зависит от суточного биоритма и любых внешних стрессовых факторов, его определение широко используется для оценки возможного системного действия и потенциальных рисков от ГКС терапии. Безусловно, стероидные гормоны являются антагонистами инсулина и повышают уровень глюкозы крови. С целью определения значимого влияния на гликемический профиль достаточно узнать уровень глюкозы крови на фоне ГКС терапии.

В результате исследования было установлено, что ингаляционное применение дексаметазона по вышеописанной методике статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) не влияет на уровень кортизола и глюкозы

крови, что может свидетельствовать об отсутствии значимого системного действия на организм человека через угнетение ГНС. Среднее количество кортизола крови у здоровых волонтеров на фоне ингаляций раствора дексаметазона с пульсирующей подачей на аппарате Пари Синус  $343 \pm 93,4$  нмоль/л (рис. 1), глюкоза крови составила  $4,51 \pm 0,49$  ммоль/л (рис. 2). Обе величины укладываются в средние значения нормы ( $23-626$  нмоль/л для кортизола и  $\leq 6,1$  для глюкозы).

#### Выводы

Учитывая доказанную безопасность

#### Литература

1. Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации / под ред. С.В. Рязанцева. СПб.: Полифорум Групп, 2014.
2. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. М.: МИА, 2006. 560 с.
3. Lund V. Therapeutic Targets in Rhinosinusitis: Infection or Inflammation? // *Medscape J Med*. 2008. Vol. 10, №4. P. 105.
4. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps // *Rhinology*. 2012. Vol. 50, №1. P. 1-12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
5. Hochhaus G. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic profile of mometasonefuroate nasal spray: potential effects on clinical safety and efficacy // *ClinTher*. 2008. Vol. 30. P. 1-13.
6. Möller W, Schuschnig U, Bartenstein P, Meyer G, Häussinger K, Schmid O et al. Drug delivery to paranasal sinuses using pulsating aerosols // *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014. Vol. 27, №4. P. 255-263. doi: 10.1089/jamp.2013.1071.
7. Möller W, Schuschnig U, Celik G, Münzing W, Bartenstein P. Topical Drug Delivery in Chronic Rhinosinusitis Patients before and after Sinus Surgery Using Pulsating Aerosols // *PLoS ONE*. 2013. Vol 8, №9. doi: 10.1371/journal.pone.0074991. Доступ-

и эффективность стероидного небулайзерного лечения при заболеваниях легких, перспективным выглядит небулайзерная терапия ГКС также и РС при обеспечении доставки лекарственного препарата непосредственно в ОНП.

На наш взгляд необходимо более широкое применение ингаляционной терапии риносинусита, что в ряде случаев может привести к отказу от системной лекарственной терапии, в том числе антибактериальной. Это крайне важно с учетом высокой антибиотикорезистентности в современном мире.

*Конфликт интересов отсутствует.*

но по: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0074991> (Ссылка активна на 4.12.16).

8. Moeller W, Schuschnig U, Meyer G, Häussinger K, Keller M, Junge-Hülsing B et al. Ventilation and aerosolized drug delivery to the paranasal sinuses using pulsating airflow – a preliminary study // *Rhinology*. 2009. Vol. 47, №4. P. 405-412. doi: 10.4193/Rhin08.180.

9. Чичкова Н.В. Бронхиальная астма и заболевания полости носа и околоносовых пазух: единство патологических процессов в дыхательной системе // *РМЖ*. 2015. №18. С. 1132-1136.

10. Котляров С.Н. Скрининг спирометрии в оценке хронической обструктивной болезни легких на уровне первичного звена медицинской помощи // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2011. №1. С. 91-95. doi: <http://dx.doi.org/10.17816/PAVLOVJ2011191-95>

11. Chian C, Tsai C, Wu C, Chiang C, Su W, Chen C et al. Five-day course of budesonide inhalation suspension is as effective as oral prednisolone in the treatment of mild to severe acute asthma exacerbations in adults // *PulmPharmacolTher*. 2011. Vol. 24, №2. P. 256-260. doi: 10.1016/j.pupt.2010.07.001.

#### References

1. Abdulkarimov KhT, Garashchenko TI, Koshel' VI, Ryazantsev SV, Svistushkin

VM. *Printsipy etiopatogeneticheskoi terapii ostrыkh sinusitov: metodicheskie rekomendatsii [The principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis: guidelines]*. SPb.: Poliforum Grupp; 2014. (in Russian)

2. Piskunov GZ, Piskunov SZ. *Klinicheskaya rinologiya [Clinical Rhinology]*. Moscow: MIA; 2006. 560 p. (in Russian)

3. Lund VJ. Therapeutic Targets in Rhinosinusitis: Infection or Inflammation? *Medscape J Med*. 2008; 10 (4): 105.

4. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012; 50 (1): 1-12. doi: 10.4193/Rhino50E2.

5. Hochhaus G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of mometasonefuroate nasal spray: potential effects on clinical safety and efficacy. *Clin Ther*. 2008; 30: 1-13.

6. Möller W, Schuschnig U, Bartenstein P, Meyer G, Häussinger K, Schmid O et al. Drug delivery to paranasal sinuses using pulsating aerosols. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014; 27 (4): 255-63. doi: 10.1089/jamp.2013.1071.

7. Möller W, Schuschnig U, Celik G, Münzing W, Bartenstein P. Topical Drug Delivery in Chronic Rhinosinusitis Patients before and after Sinus Surgery Using Pulsating Aerosols. *PLoS ONE*. 2013; 8 (9): e74991. doi:10.1371/journal.pone.0074991. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id>

=10.1371/journal.pone.0074991 (Accessed 4 December 2016).

8. Moeller W, Schuschnig U, Meyer G, Häussinger K, Keller M, Junge-Hülsing B, Mentzel H. Ventilation and aerosolized drug delivery to the paranasal sinuses using pulsating airflow – a preliminary study. *Rhinology*. 2009; 47 (4): 405-12. doi: 10.4193/Rhin08.180.

9. Chichkova NV. Bronhial'naja astma i zabolevanija polosti nosa i okolonosovyh pazuh: edinstvo patologicheskikh processov v dyhatel'noj sisteme [Bronchial asthma and diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses: the unity of pathological processes in the respiratory system]. *RMZh [RMJ]*. 2015; 18: 1132-6. (in Russian)

10. Kotlarov SN. Skрининг spirometrii v oцenke hronicheskoi obstruktivnoj bolezni legkih na urovne pervichnogo zvena medicinskoj pomoshhi [Spirometry screening in evaluation of chronic obstructive pulmonary disease at primary care]. *Rossijskij medikobioologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2011; 1: 91-95. doi: 10.17816/PAVLOVJ2011191-95.

11. Chian C, Tsai C, Wu C, Chiang C, Su W, Chen C [et al.]. Five-day course of budesonide inhalation suspension is as effective as oral prednisolone in the treatment of mild to severe acute asthma exacerbations in adults. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011; 24 (2): 256-60. doi: 10.1016/j.pupt.2010.07.001.

---

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пшенников Д.С. – врач ЛОР отделения ГБУ РО «КБ имени Н.А. Семашко», г. Рязань, Российская Федерация.

E-mail: pshennikovd@mail.ru

Анготоева И.Б. – к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва, Российская Федерация.

---

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Pshennikov D.S. – Ryazan Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russian Federation.

E-mail: pshennikovd@mail.ru

Angotoeva I.B. – Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation.