

УДК 616.211-002.153:615.23:577.152.34

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-27-35

Для цитирования: Завалий А.А., Кубышкин А.В., Жукова А.А. Динамика показателей неспецифических протеиназ и их ингибиторов при лечении больных острым гнойным риносинуситом мукоактивными препаратами. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 27–35

Динамика показателей неспецифических протеиназ и их ингибиторов при лечении больных острым гнойным риносинуситом мукоактивными препаратами

Завалий А.А., Кубышкин А.В., Жукова А.А.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского
Республика Крым, 295006, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Определить влияние мукоактивных препаратов разных групп на активность неспецифических протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и синоназальном секрете при лечении больных острым гнойным риносинуситом.

Материал и методы. Было пролечено 48 больных острым гнойным риносинуситом, Методом рандомизации пациенты были разделены на 4 группы. В 1-й группе ($n = 11$) в качестве мукоактивного препарата в лечебном комплексе использовали N-ацетилцистеин (АЦЦ), во 2-й группе ($n = 14$) – S-карбоксиметилцистеин (КЦТ), в 3-й группе ($n = 13$) применяли растительный фитониринговый препарат (ВНО-101) «Синупрет». Контрольную группу составили больные ($n = 10$), которые в комплексе лечения мукоактивные препараты не получали. Показатели нормы определяли у 12 здоровых волонтеров. Материалом для исследования являлась сыворотка крови и синоназальный секрет больных. Изучали: эластазоподобную активность, трипсиноподобную активность, антитриптическую активность и кислотостабильные ингибиторы.

Результаты. Проведенные исследования показали двух-трехкратный рост трипсиноподобной и эластазоподобной активности синоназального секрета на фоне отсутствия реакции со стороны ингибиторов протеиназ у больных острым гнойным риносинуситом. Курс лечения оказал положительный эффект на динамику клинических симптомов, что привело к увеличению ингибиторного потенциала и снижению протеолитической активности в сыворотке крови и синоназальном секрете. Наибольший уровень ингибиторного потенциала зафиксирован при приеме ВНО-101: на 10-й день исследования наблюдали статистически значимое повышение антитриптической активности и уровня кислотостабильных ингибиторов.

Заключение. Исследование показало, что снижение активности протеиназ и нормализация уровня их ингибиторов зависит от характера применяемого мукоактивного агента. При наиболее эффективном варианте терапии снижается агрессивное воздействие неспецифических протеиназ на слизистые и соединительнотканые структуры. Использование мукоактивных препаратов способствует восстановлению структуры и функциональной активности слизистой оболочки, что приводит к увеличению синтеза и секреции кислотостабильных ингибиторов протеиназ, являющихся одним из ключевых компонентов местной антипротеиназной защиты.

Ключевые слова: острое гнойное воспаление, риносинусит, мукоактивные препараты, неспецифические протеиназы, ингибиторы неспецифических протеиназ.

✉ Завалий Антон Алексеевич, e-mail: antonzavaliy@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Гнойный острый риносинусит (ОРС) является распространенным заболеванием, которое развивается на фоне перенесенной острой респираторной вирусной инфекции или острого катарального воспаления в околоносовых пазухах. Частота встречаемости составляет 2–10%. По данным статистики, за последние 10 лет доля риносинуситов среди стационарной оториноларингологической патологии составляет 28–35%, что подтверждает актуальность проблемы их ранней диагностики и своевременного качественного лечения [1–4]. Следует отметить, что качество лечения существенно влияет на развитие орбитальных и внутричерепных осложнений ОРС. Частота орбитальных осложнений у детей составляет 0,5–14,7%, у взрослых – 0,5–8,5%; внутричерепные осложнения наблюдаются у 1,6% от числа больных с заболеваниями полости носа и околоносовых пазух.

Одной из ведущих причин осложненного течения гнойного ОРС является формирование стойкой дисфункции мукоцилиарной транспортной системы (МЦТС). Нарушение функции МЦТС обусловлено многими причинами: отеком слизистой оболочки, блоком естественного соустья пазух, развитием клеточной инфильтрации и гиперсекреции слизистой оболочки, нарушением кислотного равновесия и реологических свойств секрета [2, 5–8]. При этом, особенно при гнойном характере секрета, происходит его инфильтрация большим количеством нейтрофилов, которые при разрушении или экзоцитозе выделяют протеиназы [9]. Способность протеиназ, в первую очередь эластазы нейтрофилов, разрушать как клеточные, так и внеклеточные структуры во многом обеспечивает механизм развития осложнений [10].

Для нормализации реологических свойств секрета, улучшения его выведения и восстановления аэрации околоносовых пазух в комплексном лечении ОРС применяют мукоактивные препараты, рациональное назначение которых требует дальнейшего изучения [11–14].

Цель работы. Определить влияние мукоактивных препаратов разных групп на активность неспецифических протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и синоназальном секрете при лечении больных острым гнойным риносинуситом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В оториноларингологическом отделении ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» было пролечено 48 больных гнойным ОРС в возрасте 20–40 лет (27 женщин и 21 мужчина). Методом рандоми-

зации пациенты были разделены на 4 группы. В 1-й группе ($n = 11$) в качестве мукоактивного препарата в лечебном комплексе использовали N-ацетилцистеин (АЦЦ), во 2-й группе ($n = 14$) – S-карбоксиметилцистеин (КЦТ), в 3-й группе ($n = 13$) применяли растительный фитониринговый препарат (ВНО-101) «Синупрет». Контрольную группу составили больные с гнойным ОРС ($n = 10$), которые в комплексе лечения не получали мукоактивные препараты. За норму были приняты показатели 12 здоровых волонтеров без факторов риска и верифицированной патологии носа и околоносовых пазух.

Базовое лечение во всех группах проводилось согласно стандартам и включало кроме мукоактивных препаратов: антибактериальные, нестероидные противовоспалительные, антигистаминные, а также противоотечные препараты. Местно применялись: дренирование околоносовых пазух с последующим промыванием физиологическим раствором натрия хлорида, назальные деконгестанты. Оториноларингологический осмотр проводили ежедневно, курс лечения составил 10 дней.

Диагноз устанавливали на основании общеклинического и оториноларингологического обследования больных. Оценивали: общее состояние, в том числе повышение температуры тела выше 37,5 °С; наличие и степень выраженности таких симптомов, как головная и лицевая боль, чувство тяжести в проекции пазух, наличие гнойных выделений из носа, затруднение носового дыхания, гипосмия; отек слизистой оболочки полости носа и состояние средних носовых ходов при эндоскопическом осмотре, а также анализировали данные лучевой диагностики околоносовых пазух.

Материалом для исследования являлись сыворотка крови и синоназальный секрет больных гнойным ОРС. Взятие материала проводили до начала лечения, на 5- и 10-й день лечения. Периферическую кровь брали из локтевой вены, синоназальный секрет получали абсорбционным методом в модификации [15, 16]. Пинцетом в средний носовой ход каждой половины полости носа помещали полоску 0,5 x 1,0 см стерильного губчатого тампона из поливинилацетата на 15 мин. Физико-химические свойства этого материала обуславливают увеличение тампона в объеме в присутствии жидкости. После удаления тампон выжимали пинцетом в пробирку с 1 мл физиологического раствора. Раствор центрифугировали при 1000 об/мин в течение 15 мин для осаждения клеток и слизи.

В сыворотке крови и надосадочной жидкости синоназального секрета исследовали показатели активности протеиназ и их ингибиторов [17]. Эластазоподобную активность (ЭПА) определяли по скорости ферментативного гидролиза синтетического субстрата N-т-бок-L-аланил-п-нитрофенилового эфира (VANPE), трипсиноподобную активность (ТПА) по скорости отщепления бензоил-аргинина от N- α -бензоил-L-аргинин-этилового эфира (BAEE), антитриптическую активность (АТА) и кислотостабильные ингибиторы (КСИ) по торможению биологическим материалом ферментативного гидролиза трипсином BAEE. Полученные результаты определения показателей в синоназальном секрете пересчитывали на 1 г белка, который определяли методом Лоури.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Все данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Сравнение между группами пациентов проводилось с использованием параметрического критерия Стьюдента с учетом предварительной проверки данных на нормальное распределение с использованием критерия Шапиро – Уилка. При оценке достоверности различий изучаемых показателей в динамике исследования использовался непараметрический парный критерий Вилкоксона для связанных выборок. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что развитие гнойного ОРС сопровождается изменениями активности протеиназ и их ингибиторов на системном и локальном уровнях. Сравнение группы пациентов с гнойными риносинуситами и практически здоровых лиц из контрольной группы показало, что при развитии риносинусита происходит формирование выраженного локального дисбаланса протеиназ-ингибиторной системы, проявляющегося увеличением активности неспецифических протеиназ и снижением активности их ингибиторов. Следует отметить, что исследуемые показатели в очаге воспаления более выражено и динамично реагируют на формирование воспалительного процесса, чем в периферической крови. При развитии ОРС содержание протеиназ в крови возрастает на 35% для ЭПА и 47,3% для ТПА по сравнению с нормой, в то время как в синоназальном секрете эти же показатели еще более увеличиваются: ЭПА – на 327,7%, ТПА – 217,1% ($p < 0,05$).

В условиях острого гнойного воспаления антипротеиназная система не справляется с возрастающей активностью образующихся протеиназ. Если в начале лечения в крови наблюдали некоторое повышение уровня АТА и КСИ на 46,4% ($p < 0,05$) и 48,8% ($p < 0,05$) соответственно, то в синоназальном секрете при развитии гнойного ОРС выявлено падение АТА на 7,1% ниже нормы, а КСИ оказался сниженным на 44,1% ($p < 0,05$). Таким образом, исследование показателей протеиназ-ингибиторной активности на локальном уровне свидетельствует о формировании условий для развития деструктивных нарушений в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух и хронизации воспалительного процесса, а также дает более объективную и достоверную информацию для оценки течения воспалительного процесса и эффективности лечения.

Проведенный курс лечения показал положительную динамику во всех обследованных группах больных. Уже на 5-й день лечения головная боль, затруднение носового дыхания, гнойные выделения из носа или стекание отделяемого в носоглотку наблюдалось лишь у пяти (50%) больных контрольной группы, у двух (18%) – из 1-й, четырех (28%) из 2-й группы и пяти (38%) человек из 3-й группы. Остальные больные активных жалоб после 5-го дня лечения не предъявляли, но при риноскопии у всех сохранялся отек и гиперемия слизистой оболочки полости носа, средние носовые ходы были сужены, в них определялся слизисто-гнойный секрет. На 10-й день лечения в группах с применением мукоактивных препаратов симптомы острого гнойного воспаления были купированы. Но в контрольной группе у трех пациентов (30%) сохранялись жалобы на затруднение носового дыхания, выделения из носа слизисто-гнойного характера, при пункции верхнечелюстных пазух в промывной жидкости были обнаружены слизисто-гнойные сгустки.

Курс лечения привел к снижению протеолитической активности в сыворотке крови и синоназальном секрете больных гнойным ОРС по сравнению с показателями больных до лечения (табл. 1, 2). Применение мукоактивных препаратов в разных группах по-разному оказало влияние на течение воспалительного процесса и реакцию в протеиназ-ингибиторной системе околоносовых пазух. Так, на 5-й день лечения во всех группах было отмечено сохранение уровня статистической значимости различий уровней ЭПА и ТПА по сравнению с нормой, что указывает на сохранение признаков воспаления.

Таблица 1

Группа	Показатели протеиназ-ингибиторной системы своротки крови больных острым гнойным риносинуситом в динамике, $M \pm m$																			
	ЭПА					ТПА					АТА					КСИ				
	Концентрация, нм/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, мкг/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, ИЕ/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, ИЕ/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, ИЕ/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, ИЕ/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %		
Норма (n = 12)	110,2 ± 4,1	0,0	0,0	280,1 ± 20,4	0,0	0,0	27,8 ± 1,2	0,0	0,0	4,3 ± 0,7	0,0	0,0	4,3 ± 0,7	0,0	0,0	4,3 ± 0,7	0,0	0,0		
Гнойный ОРС (n = 48) до лечения	148,8 ± 4,9*	35,0	0,0	412,6 ± 22,8*	47,3	0,0	40,7 ± 1,7*	46,4	0,0	6,4 ± 1,1*	48,8	0,0	6,4 ± 1,1*	48,8	0,0	6,4 ± 1,1*	48,8	0,0		
Контрольная группа (n = 10)	через 5 дней	143,5 ± 5,3*	30,2	383,5 ± 22,6*	36,9	7,0	36,2 ± 1,4*/**	30,2	11,1	6,2 ± 1,0	44,2	3,1	6,2 ± 1,0	44,2	3,1	6,2 ± 1,0	44,2	3,1		
	через 10 дней	128,3 ± 5,1*/**	16,4	342,7 ± 21,9*/**	22,3	16,9	33,1 ± 1,3*/**	19,6	18,7	5,6 ± 0,9	30,2	12,5	5,6 ± 0,9	30,2	12,5	5,6 ± 0,9	30,2	12,5		
АЦЦ (n = 11)	через 5 дней	144,1 ± 5,2*	39,8	405,6 ± 24,1*	44,8	1,7	37,3 ± 1,4*	34,2	8,4	6,3 ± 1,0	46,5	1,6	6,3 ± 1,0	46,5	1,6	6,3 ± 1,0	46,5	1,6		
	через 10 дней	132,2 ± 4,8*/**	19,9	380,3 ± 23,1*	35,7	7,8	34,2 ± 1,3*/**	23,0	15,9	5,8 ± 0,9	34,9	9,4	5,8 ± 0,9	34,9	9,4	5,8 ± 0,9	34,9	9,4		
КЦТ (n = 14)	через 5 дней	143,7 ± 4,6*	30,4	387,5 ± 21,9*	38,4	6,1	38,1 ± 1,5*	37,1	6,4	6,0 ± 1,1	39,5	6,3	6,0 ± 1,1	39,5	6,3	6,0 ± 1,1	39,5	6,3		
	через 10 дней	131,2 ± 4,7*/**	19,6	316,9 ± 20,7**	29,2	23,2	33,4 ± 1,6*/**	20,1	17,9	5,3 ± 0,9	23,3	17,2	5,3 ± 0,9	23,3	17,2	5,3 ± 0,9	23,3	17,2		
ВНО-101 (n = 13)	через 5 дней	139,6 ± 4,8*	26,6	354,2 ± 20,9*/**	26,4	14,2	35,1 ± 1,4*/**	26,3	13,7	5,7 ± 0,8	32,6	10,9	5,7 ± 0,8	32,6	10,9	5,7 ± 0,8	32,6	10,9		
	через 10 дней	121,1 ± 4,7**	9,9	307,0 ± 21,2**	9,6	25,6	31,6 ± 1,2**	13,7	22,4	4,8 ± 0,7	11,6	25	4,8 ± 0,7	11,6	25	4,8 ± 0,7	11,6	25		

* p по отношению к норме (p < 0,05); ** p по отношению к исходным показателям (p < 0,05) (здесь и в табл. 2).

Таблица 2

Группа	Показатели протеиназ-ингибиторной системы в синоназальном секрете больных острым гнойным риносинуситом в динамике, $M \pm m$																								
	Белок					ЭПА					ТПА					АТА					КСИ				
	Концентрация, мг/л	Концентрация, нм/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля отклонения от начала лечения, %	Доля отклонения от нормы, %	Концентрация, мкг/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, ИЕ/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, ИЕ/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, ИЕ/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, ИЕ/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %					
Норма (n = 12)	154,4 ± 23,1	3,3 ± 0,95	0,0	3,5 ± 0,76	0,0	3,5 ± 0,76	0,0	0,0	156,4 ± 30,1	0,0	0,0	156,4 ± 30,1	0,0	0,0	217,2 ± 26,3	0,0	0,0	217,2 ± 26,3	0,0	0,0					
Гнойный ОРС (n = 48) до лечения	745,2 ± 82,1*	13,9 ± 1,33*	327,7	10,9 ± 2,4*	217,1	0,0	0,0	0,0	145,3 ± 25,1	-7,1	0,0	145,3 ± 25,1	-7,1	0,0	121,4 ± 32,1*	-44,1	0,0	121,4 ± 32,1*	-44,1	0,0					
Контрольная группа (n = 10)	через 5 дней	524,2 ± 71,1*/**	10,1 ± 1,24*	8,2 ± 2,10*	136,4	8,2 ± 2,10*	-27,2	136,4	140,3 ± 22,4	-10,3	-3,4	140,3 ± 22,4	-10,3	-3,4	156,1 ± 34,6*	-28,1	28,6	156,1 ± 34,6*	-28,1	28,6					
	через 10 дней	416,4 ± 70,1*/**	7,3 ± 1,23*/**	125,8	7,1 ± 1,85*	104,0	-47,2	104,0	152,4 ± 28,2	-2,6	4,9	152,4 ± 28,2	-2,6	4,9	172,4 ± 35,6	-20,6	42,0	172,4 ± 35,6	-20,6	42,0					
АЦЦ (n = 11)	через 5 дней	632,5 ± 73,5*	11,3 ± 1,32*	246,2	9,1 ± 1,93*	163,6	-19,1	163,6	146,1 ± 24,7	-6,6	0,6	146,1 ± 24,7	-6,6	0,6	142,2 ± 34,1*	-34,5	17,1	142,2 ± 34,1*	-34,5	17,1					
	через 10 дней	468,4 ± 64,3*/**	8,2 ± 1,21*/**	151,4	7,6 ± 1,95*	118,2	-41,2	118,2	160,2 ± 31,2	2,4	10,3	160,2 ± 31,2	2,4	10,3	163,1 ± 35,4	-24,9	34,3	163,1 ± 35,4	-24,9	34,3					
КЦТ (n = 14)	через 5 дней	533,1 ± 70,9*/**	9,72 ± 1,25*/**	199,1	7,8 ± 1,23*	125,1	-30,1	125,1	172,3 ± 28,4	10,2	18,6	172,3 ± 28,4	10,2	18,6	177,3 ± 36,1	-18,4	46,0	177,3 ± 36,1	-18,4	46,0					
	через 10 дней	398,6 ± 51,6*/**	7,16 ± 1,23*/**	120,3	5,7 ± 0,76*/**	64,2	-48,5	64,2	181,4 ± 29,6	16,0	24,8	181,4 ± 29,6	16,0	24,8	182,1 ± 37,2	-16,2	50,0	182,1 ± 37,2	-16,2	50,0					
ВНО-101 (n = 13)	через 5 дней	467,3 ± 69,2*/**	8,73 ± 1,21*/**	168,6	6,1 ± 1,18*/**	76,9	-37,2	76,9	192,4 ± 31,9	23,0	32,4	192,4 ± 31,9	23,0	32,4	174,2 ± 33,6	-19,8	43,5	174,2 ± 33,6	-19,8	43,5					
	через 10 дней	272,2 ± 39,7*/**	5,24 ± 0,86*/**	61,2	4,5 ± 0,89**	28,9	-62,3	28,9	216,2 ± 34,1**	38,2	48,8	216,2 ± 34,1**	38,2	48,8	198,8 ± 43,5	-8,5	63,8	198,8 ± 43,5	-8,5	63,8					

Выявлено, что уровень ЭПА в сыворотке крови больных, которые в комплексе лечения мукоактивные препараты не получали, на 5-й день лечения оставался выше на 30,2% ($p < 0,01$) показателя нормы. Увеличение длительности лечения до 10 дней вызвало дальнейшее падение данного показателя на 13,8% ($p < 0,05$) по сравнению с показателем больных до лечения. При этом уровень ЭПА оставался на 16,4% ($p < 0,05$) выше показателя здоровых людей. В синоназальном секрете на фоне лечения выявили снижение уровня активности неспецифических протеиназ во всех группах с применением мукоактивных препаратов по сравнению с показателем до лечения. Причем более выраженное падение ЭПА во всех группах происходило на 10-й день лечения. Однако при этом уровень ЭПА во всех группах с лечением оставался значительно выше показателя здоровых людей.

В сыворотке крови больных, принимавших АЦЦ на 5-й день лечения, уровень ЭПА оставался высоким и был на 39,8% ($p < 0,001$) выше показателя нормы. На 10-й день лечения уровень ЭПА снизился на 11,6% ($p < 0,05$) по сравнению с больными до лечения и стал на 19,9% ($p < 0,05$) выше показателя здоровых людей. Содержание ЭПА в сыворотке крови больных на 5-й день лечения КЦТ оставалось на 30,4% ($p < 0,001$) выше показателя нормы. Дальнейшее применение данного препарата вызвало более выраженное снижение уровня ЭПА, который при этом оставался на 19,6% ($p < 0,05$) выше показателя здоровых людей и был на 11,8% ($p < 0,05$) ниже показателя группы больных до лечения.

Измерение ТПА в секрете больных контрольной группы и в группе, принимавших АЦЦ, выявило незначительное снижение данного показателя по сравнению с больными до лечения. Применение КЦТ на 5-й день лечения также не оказало значительного влияния на уровень ТПА. Более выраженный эффект был отмечен на 10-й день приема этого препарата, в секрете у пациентов данной группы уровень ТПА снизился на 48,2% ($p < 0,05$) по сравнению с показателем больных до лечения, но оставался выше показателя здоровых людей на 64,2% ($p < 0,001$).

Применение фитонирингового препарата оказало наиболее существенное влияние на уровень ЭПА в синоназальном секрете. На 10-й день лечения в этой группе показатель ЭПА снизился на 62,3% ($p < 0,001$) по сравнению с больными до лечения.

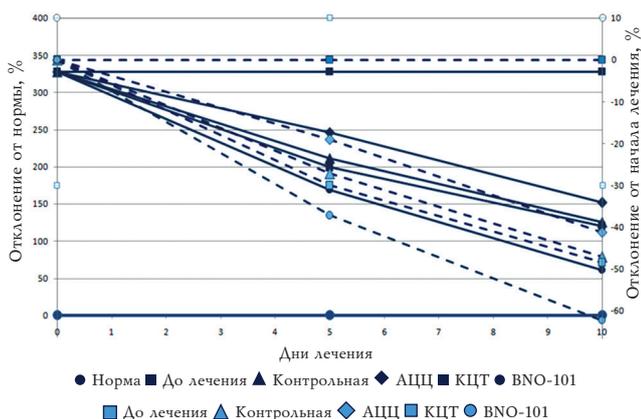
Следует особо подчеркнуть, что на фоне снижения активности протеиназ при применении мукоактивных препаратов состояние ингибито-

ров протеиназ меняется не столь существенно. В первую очередь это связано с тем, что анти-триптическая активность при гнойном ОРС практически не меняется по отношению к контролю. Однако можно проследить характерную тенденцию к увеличению ингибиторного потенциала по мере лечения мукоактивными препаратами. Наибольший уровень повышения отмечен при приеме ВНО-101, использование которого на 10-й день исследования приводило к статистически значимому повышению АТА по сравнению с группой до начала лечения на 48,8% ($p < 0,05$).

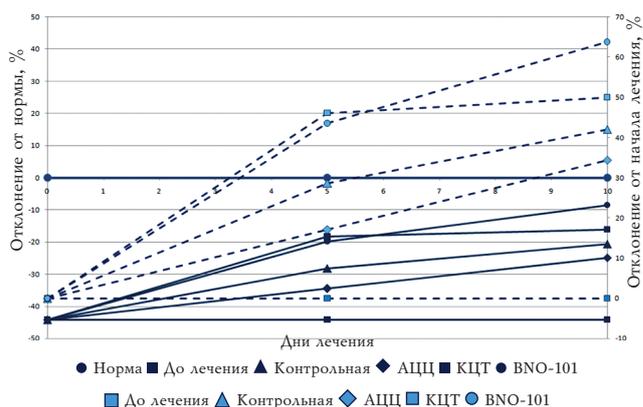
Уровень кислотостабильных ингибиторов в группе больных гнойным риносинуситом статистически значимо снижался по отношению к норме, а при проведении лечения активность КСИ увеличивалась. Если в группе без применения мукоактивных препаратов и при применении АЦЦ через пять дней лечения уровень КСИ оставался статистически значимо сниженным, то при применении КЦТ и ВНО-101 снижение было незначимым. На 10-й день лечения на фоне применения двух последних препаратов наблюдался нормальный уровень КСИ, что может свидетельствовать о восстановлении функциональной активности слизистой оболочки околоносовых пазух.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что применение мукоактивных препаратов способствует более быстрой нормализации показателей неспецифических протеиназ и их эндогенных ингибиторов в синоназальном секрете у больных острым гнойным риносинуситом (рис.). Наличие различий в показателях у больных в группах наблюдения, вероятно, связано с патогенетическими особенностями развития и течения острого гнойного риносинусита, а также с отличительными особенностями фармакодинамики мукоактивных препаратов различных групп. Так, механизм действия N-ацетилцистеина связан с разрывом бисульфидных связей кислых мукополисахаридов патологического секрета, благодаря наличию в молекуле препарата свободной сульфгидрильной группы. За счет этого наблюдается уменьшение вязкости секрета и улучшается работа МЦТС. Карбоцистеин имеет свойства как муколитика, он уменьшает вязкость секрета мерцательного эпителия, обеспечивая его экскрецию, так и мукорегулятора, увеличивая синтез сиаломуцинов. Действие S-карбоксиметилцистеина связано с активацией сиаловой трансферазы – фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки дыхательных путей.



а)



б)

Рисунок. Изменения в синоназальном секрете эластазоподобной активности (а) и кислотостабильных ингибиторов (б), %: — по отношению к норме, - - - - к показателям до лечения у больных острым гнойным риносинуситом в процессе лечения

Также под действием S-карбоксиметилцистеина происходит регенерация слизистой оболочки, восстановление ее структуры, уменьшение и (или) нормализация количества бокаловидных клеток [13].

Применение фитонирингового препарата BNO-101 способствует снижению вязкости секрета, которое происходит за счет стимуляции секреторных клеток слизистой оболочки, вырабатывающих нейтральные мукополисахариды. Регуляция секреции осуществляется афферентным парасимпатическим путем (вагусный гастропульмональный рефлекс). Кроме того, препарат оказывает противоотечное и противовоспалительное воздействие на слизистую оболочку; способствует восстановлению дренажной и вентиляционной функции околоносовых пазух [14].

Исследование неспецифических протеиназ и антипротеиназного потенциала синоназального секрета показывает, что снижение активности протеиназ и нормализация уровня их ингибиторов зависит от характера применяемого мукоактивного агента. Складывается представление, что наиболее эффективный вариант терапии за счет улучшения эвакуации гнойного секрета из околоносовых пазух уменьшает агрессивное действие неспецифических протеиназ на слизистые и соединительнотканые структуры. С другой стороны, этот же эффект улучшения дренажа способствует увеличению антипротеиназного потенциала за счет восстановления структуры и функциональной активности слизистой оболочки. Восстановление слизистой оболочки способствует увеличению синтеза и секреции кислотостабильных ингибиторов протеиназ, являющихся одним из ключевых компонентов местной антипротеиназной защиты [18].

Таким образом, применение мукоактивных препаратов, позволяющих сократить сроки освобождения пазухи от патологического секрета и восстановить его воздушность, патогенетически обосновано и способствует более быстрому излечиванию пациентов, устранению причин развития осложнений и хронизации процесса.

ВЫВОДЫ

1. Развитие острого гнойного риносинусита характеризуется выраженным острофазным повышением активности протеиназ и антитрипсиновой активности в сыворотке крови и существенной активацией неспецифических протеиназ на фоне низкого уровня ингибиторов протеиназ в синоназальном секрете, что служит предпосылкой для развития деструктивных повреждений слизистой и формированию осложнений.

2. Применение мукоактивных препаратов в комплексе лечения больных с острым гнойным риносинуситом характеризуется выраженным снижением активности эластазо- и трипсиноподобных протеаз, а также повышением активности ингибиторов протеиназ в синоназальном секрете.

3. Анализ эффективности применения мукоактивных препаратов при лечении острого гнойного риносинусита показал, что наиболее значительный эффект отмечен при применении S-карбоксиметилцистеина и особенно препарата BNO-101, использование которых приводило к более быстрой нормализации клинических симптомов и выраженному снижению активности протеиназ на фоне нормализации уровня ингибиторов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ в рамках базовой части госзадания по проекту № 3884.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все пациенты были проинформированы об особенностях проводимых диагностических манипуляций согласно этическим требованиям. Исследования проводились в соответствии с международными морально-этическими нормами и положениями Хельсинкской декларации (июнь 1964 г., с изменениями 2013 г.) и с разрешения локального комитета по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (протокол № 3 от 19.10.2015).

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Рязанцев С.В., Гаращенко Т.А., Гуров А.В. и др. М.: СПб., 2014: 27.
2. Захарова Г.П., Янов Ю.К., Шабалин В.В. Мукоцилиарная система верхних дыхательных путей. СПб.: Диалог, 2010: 360.
3. Лопатин А.С., Свистушкин В.М. Острый синусит: этиология патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М., 2009: 28.
4. Завалий М.А. Морфологические изменения в слизистой оболочке у больных хроническим риносинуситом // *Журнал ушных, носовых и горловых хвороб.* 2014; 4: 21–27.
5. Scheid D.C., Hamm R.M. Acute bacterial rhinosinusitis in adults: part II. Treatment // *Am. Fam. Physician.* 2004; 70: 1697–1704. doi: 10.1517/14656561003598901.
6. Пальчун В.Т. Предупредить хронизацию и осложнения острого воспаления ЛОР-органов // *Вестн. оториноларингологии.* 2009; 2: 4–6.
7. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология: руководство для врачей. [2-е изд.]. М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2006: 560.
8. Завалий М.А. Сравнительная гистология и физиология мерцательного аппарата респираторного эпителия // *Таврический вестник.* 2014; 17, 2 (66): 46–53.
9. Klimek L., Rasp G. Norm values foreos inophilcationic protein innasal secretions: influence of specimen collection // *Clin Exp Allergy.* 1999; 29 (3): 367–374.
10. SolbergL.I., Braun B.L., Fowles J.B., Kind E.A., Anderson R.S., Healey M.L. Care-seeking behavior for upper respiratory infections // *J. Fam. Pract.* 2000; 49 (10): 915–920.
11. Зайцева О.В. Роль муколитической терапии при синубронхиальном синдроме // *Вестник оториноларингологии.* 2012; 2: 63–65.
12. Добрых В.А., Кортелев В.В., Шапошник Э.А., Уварова И.В., Богатков Н.Д. Компьютерный анализ физических свойств секрета бронхов при сравнительном изучении эффективности № 12: 20–22.
13. Кунельская Н.А., Артемьева-Карелова А.В. Основные компоненты назального секрета. Мукоактивные средства во врачебной практике // *Лечебное дело.* 2013; 3: 4–7.
14. Тарасова Г.Д. Секретолитическое лечение при воспалении дыхательных путей в детском возрасте // *Лечащий врач.* 2000; 1: 35–37.
15. Кочетова Ю.И., Смольникова Е.В., Анташев А.В., Мокроносова М.А. Определение внеклеточных пероксидаз в назальном секрете больных аллергическим и инфекционным ринитами // *Медицинская иммунология.* 2004; 6 (1–2): 127–132.
16. Riechelmann H., Deutschle T., Friemel E., Gross H-J. et al. Biological markers in nasal secretions // *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 600–605.
17. Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. Эластолитическая активность бронхоальвеолярного лаважа при моделировании воспалительного процесса в легких // *Укр. біохім. журнал.* 2008; 80 (1): 89–95.
18. Arpino V., Brock M., Gill S.E. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis // *Matrix Biology.* 2015; May–July. 44–46: 247–254. doi:10.1016/j.matbio.2015.03.005.

Поступила в редакцию 28.07.2016
Утверждена к печати 19.12.2016

Завалий Антон Алексеевич, аспирант кафедры общей и клинической патофизиологии, врач-оториноларинголог, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Республика Крым, Россия.

Кубышкин Анатолий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Республика Крым, Россия.

Жукова Анна Александровна, канд. биол. наук, ассистент кафедры медицинской биологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Республика Крым, Россия.

(✉) Завалий Антон Алексеевич, e-mail: antonzavaliy@gmail.com

УДК 616.211-002.153:615.23:577.152.34

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-27-35

For citation: Zavaliy A.A., Kubyshekin A.V., Zhukova A.A. Changes in non-specific proteases and their inhibitors in the course of acute purulent rhinosinusitis treatment with mucoactive drugs. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 27–35

Changes in non-specific proteases and their inhibitors in the course of acute purulent rhinosinusitis treatment with mucoactive drugs

Zavaliy A.A., Kubyshekin A.V., Zhukova A.A.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky 5/7, Lenina blvd., Simferopol, 29500, Republic of Crimea, Russian Federation

ABSTRACT

Objective of the study is to determine the influence of mucoactive drugs of various groups on the activity of non-specific proteases and their inhibitors in the blood serum and sinonasal discharge during treatment of patients with acute purulent rhinosinusitis.

Materials and methods. 48 patients with acute purulent rhinosinusitis were treated; they were randomly assigned to four groups: N-acetylcysteine was used in Group 1 ($n = 11$), S-carboxymethylcysteine – in Group 2 ($n = 14$), phytonering herbal drug (BNO-101) Sinupret – in Group 3 ($n = 13$). The control group consisted of patients ($n = 10$) who did not receive mucoactive agents during the treatment. Normal values were determined in 12 healthy volunteers. The material for the study included blood serum and sinonasal discharge of the patients. We studied elastase-like activity, trypsin-like activity, antitryptic activity and acid-stable inhibitors.

Results. Conducted treatment course resulted in improved clinical symptoms and decreased proteolytic activity in the blood serum and sinonasal discharge of the patients with acute purulent rhinosinusitis as compared to the patients' parameters before treatment. Against this background, the state of proteinase inhibitors did not significantly change. This is primarily caused by the fact that antitryptic activity in acute purulent rhinosinusitis remained practically unchanged as compared to the parameter at the beginning of treatment. However, there is a tendency towards an increase in the inhibitory potential during treatment with mucoactive drugs. The highest level of this increase was observed when patients were taking BNO-101. On Day 10 of the study it resulted in the significant increase in antitryptic activity (ATA) as compared to the group prior to the treatment. The level of acid-stable inhibitors (ASI) in patients with purulent rhinosinusitis significantly decreased in the settings of acute purulent inflammation, and the activity of ASI increased during the treatment.

Conclusion. The study of non-specific proteases and antiprotease potential of sinonasal discharge demonstrates that the decrease in protease activity and normalization of their inhibitors level depends on the mucoactive agent chosen. The most effective treatment option reduces the aggressive effect of non-specific proteases on mucosa and connective tissue structures. The mucoactive drugs' effect of improved drainage increases antiprotease potential by restoring the structure and functional activity of the mucosa. Restoration of mucosa increases synthesis and secretion of acid-stable protease inhibitors which are the key component of local antiprotease protection.

Key words: acute purulent inflammation, rhinosinusitis, mucoactive drugs, non-specific proteases, non-specific protease inhibitors.

REFERENCES

1. Clinical recommendations. Printsipy etiopatogeneticheskoy terapii ostrykh sinusitov [Principles of etiopathogenic therapy of acute sinusitis]. Ryazantsev S.V., Garashchenko T.A., Gurov A.V. et al. M.-SPb. Publ., 2014: 27 (in Russian).
2. Zakharova G.P., Yanov Yu.K., Shabalin V.V. Mukotsiliarnaya sistema verkhnykh dykhatel'nykh putey [Mucociliary system of the upper respiratory tract]. SPb.: Dialog Publ., 2010: 360 (in Russian).
3. Lopatin A.S., Svistushkin V.M. Ostriy sinusit: etiologiya, patogenez, diagnostika i printsipi lecheniya [Acute sinusitis: etiology, pathogenesis, diagnostics and principles of

- treatment]. Clinical recommendations. M., 2009: 28 (in Russian).
4. Zavalii M.A. Morfologicheskie izmeneniya v slizistoy obolochke u bol'nykh khronicheskimi rinosinitom [Morphological changes in the mucosa of patients with chronic rhinosinusitis] // *Zhurnal usbnykh, nosovykh i gorlovykh bolezney – The Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*. 2014; 4: 21–27 (in Russian).
 5. Scheid D.C., Hamm R.M. Acute bacterial rhinosinusitis in adults: part II. Treatment // *Am. Fam. Physician*. 2004; 70: Pp. 1697–1704. doi: 10.1517/14656561003598901.
 6. Pal'chun V.T. Predupredit' khronizatsiyu i oslozhneniya ostrogo vospaleniya LOR-organov [Toprevent chronization and complications of acute ENT inflammation] // *Vestn. Otorinolaringologii – Herald of Otorhinolaryngology*. 2009; 2: 4–6 (in Russian).
 7. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. Klinicheskaya rinologiya: rukovodstvo dlya vrachey [Clinical rhinology: guidelines for physicians] [2nd edition]. M.: Med. inform. aginstvo Publ., 2006: 560 (in Russian).
 8. Zavalii M.A. Sravnitel'naya gistologiya i fiziologiya mertsatel'nogo apparata respiratornogo epiteliya [Comparative histology and physiology of the ciliary apparatus of the respiratory epithelium] // *Tavricheskiy vestnik – Herald of Tavrida*. 2014; 17, 2 (66): 46–53 (in Russian).
 9. Klimek L., Rasp G. Norm values for eosinophil cationic protein in nasal secretions: influence of specimen collection // *Clin. Exp. Allergy*. 1999; 29 (3): 367–374.
 10. Solberg L.I., Braun B.L., Fowles J.B., Kind E.A., Anderson R.S., Healey M.L. Care-seeking behavior for upper respiratory infections // *J. Fam. Pract.* 2000; 49 (10): 915–920.
 11. Zaytseva O.V. Rol' mukoliticheskoy terapii pri sinu-bronkhial'nom syndrome [The role of mucolytic therapy in sinobronchial syndrome] // *Vestnik otorinolaringologii – Herald of Otorhinolaryngology*. 2012; 2: 63–65 (in Russian).
 12. Dobrykh V.A., Kortelev V.V., Shaposhnik E.L., Uvarova I.V., Bogatkov N.D. Komp'yuterniy analiz fizicheskikh svoystv sekreta bronkhov priravnitel'nom izuchenii effektivnosti mukoaktivnykh lekarstvennykh sredstv [Computer analysis of physical properties of bronchial discharge during a comparative study on efficacy of mucoactive agents] // *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya – Respiratory Physiology and Pathology Bulletin*. 2002; 12: 20–22 (in Russian).
 13. Kunel'skaya N.L., Artem'eva-Karel'ova A.V. Osnovnye komponenty nazal'nogo sekreta. Mukoaktivnye sredstva vo vrachebnoy praktike [Main components of nasal discharge. Mucoactive agents in the medical practice] // *Lechebnoye delo – General Medicine*. 2013; 3: 4–7 (in Russian).
 14. Tarasov G.D. Sekretoliticheskoe lechenie pri vospalenii dykhatel'nykh putei v detskom vozraste [Mucolytic treatment of respiratory tract inflammation in children] // *Lechashchiy Vrach – Attending Physician*. 2000; 1: 35–37 (in Russian).
 15. Kochetova Yu.I., Smol'nikova E.V., Antashev A.V., Mokronosova M.A. Opredelenie vnekletochnykh peroksidaz v nazal'nom secrete bol'nykh allergicheskimi i infektsionnymi rinitami [Determination of extracellular peroxidases in the nasal discharge of patients with allergic and infectious rhinitides] // *Meditsinskaya Immunologiya – Medical Immunology*. 2004; 6 (1): 127–132 (in Russian).
 16. Riechelmann H., Deutschle T., Friemel E., Gross H.-J. et al. Biological markers in nasal secretions // *Eur Respir J*. 2003; 21: 600–605 (in Russian).
 17. Kubyshevskiy A.V., Fomochkina I.I. Elastoliticheskaya aktivnost' bronkhial'noy veolyarnoy lavazhnykh primodelirovaniy vospalitel'nogo protsessa v legkikh [Elastolytic activity of bronchoalveolar lavage in modeling of the inflammatory process in lungs] // *Ukr. biokhim. zhurnal – Ukrainian Biochemical Journal*. 2008; 80 (1): 89–95 (in Russian).
 18. Arpino V., Brock M., Gill S.E. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis // *Matrix Biology*. 2015; May–July, 44–46: 247–254. doi:10.1016/j.matbio.2015.03.005.

Received July 28.2016
Accepted December 19.2016

Zavalii Anton A., Postgraduate Student, Department of General and Clinical Pathophysiology, Doctor-otolaryngologist, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Republic of Crimea, Russian Federation.

Kubyshevskiy Anatoliy V., DM, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Republic of Crimea, Russian Federation.

Жукова Анна А., RhD, Assistant, Department of General Biology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Republic of Crimea, Russian Federation.

(✉) **Zavalii Anton A.**, e-mail: antonzavalii@gmail.com