

А.И. КРЮКОВ, д.м.н., профессор, Н.Л. КУНЬСКАЯ, д.м.н., профессор, А.В. ГУРОВ, д.м.н., профессор, Г.Н. ИЗОТОВА, к.б.н., М.А. ЮШКИНА, к.м.н., О.А. КИСЕЛЕВА

Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы

# ВОЗМОЖНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЗАТЯНУВШИХСЯ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМ РИНОГЕННОГО СИНУСИТА,

## А ТАКЖЕ СИНУСИТА С НАЛИЧИЕМ КОМОРБИДНОГО ФОНА

Проблема острого синусита (ОС) продолжает оставаться актуальной в условиях современного здравоохранения, что объясняется целым рядом причин. Прежде всего, за последние годы не только отмечено снижения заболеваемости ОС, но и наблюдается устойчивая тенденция к росту данной патологии как в России, так и во всем мире. К примеру, ежегодно в США синусит регистрируется у 16% взрослого населения [1]. В России ОС ежегодно переносят 10 млн человек, хотя эту цифру можно считать заниженной, поскольку она учитывает только тяжелые манифестированные формы заболевания [2]. Согласно последним статистическим данным Департамента здравоохранения г. Москвы, распространенность синуситов составляет 1 420 случаев на 100 тыс. взрослого населения [3].

### Ключевые слова:

*риногенный синусит  
антибактериальная терапия  
цефалоспорины  
Спектрацеф*

Несмотря на кажущуюся простоту диагностики и лечения данной патологии, врачу-оториноларингологу все чаще приходится иметь дело с атипичным, стертым и затяжным течением ОС. Данное обстоятельство можно связать с ростом числа необоснованного использования современных антибактериальных и антисептических препаратов, что приводит к появлению полирезистентных штаммов микроорганизмов, а также значительному снижению клеточных и гуморальных факторов иммунитета [4]. Кроме того, характер клинического течения ОС может меняться в условиях коморбидности с хроническими соматическими заболеваниями – бронхиальной астмой, хроническим бронхитом, гипотиреозом и, конечно, сахарным диабетом (СД).

Повышенная восприимчивость к инфекционным и воспалительным заболеваниям является характерным осложнением СД [5, 6]. Это во многом объясняется тем, что нарушения метаболизма и иммунитета при СД тесно взаимосвязаны и развиваются параллельно, что приводит к формированию благоприятных условий для развития гнойной инфекции [7, 8].

Согласно данным американского эпидемиологического исследования NHIS от 1989 г., распространенность

хронического синусита среди больных СД в возрасте 18–44 лет составляет 28,4% (34% при СД1 и 25% при СД2) по сравнению с 18,4% среди остального населения того же возраста [9].

Гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов, в т. ч. и синуситы, в условиях СД характеризуется более затяжным, а в ряде случаев малосимптомным течением, а также опасностью развития гнойных осложнений на фоне нерациональной антибактериальной и сахароснижающей терапии. К сожалению, далеко не всегда традиционно эффективные препараты дают желаемый клинический эффект в данной ситуации. Поэтому лечебная тактика в отношении ОС у больных с коморбидной патологией является непростой задачей, требующей индивидуального подхода и учета особенностей клинического течения и назначения лекарственных препаратов, в т. ч. и антибиотиков, которые имеют повышенную активность в отношении всех клинически значимых патогенов [8].

В структуре заболеваемости ЛОР-органов ОС занимает лидирующую позицию, а по количеству назначаемых антибактериальных препаратов в структуре общей гнойно-воспалительной патологии – пятое место [10].

ОС – это воспаление слизистой оболочки одной или нескольких околоносовых пазух (ОНП). Различают острое, подострое, затяжное и хроническое течение синуситов. И если постановка диагноза острого синусита, как правило, не вызывает каких-либо проблем, учитывая особенности течения данного процесса, то диагностика затяжного и рецидивирующего синусита обычно сопряжена с целым рядом сложностей. Основными критериями для постановки диагноза *затянувшийся синусит* является персистен-

ция клинической симптоматики от 3 до 6 нед., а для диагноза *рецидивирующий синусит* – появление 2–4 эпизодов острого синусита в год. Необходимо понимать, что в условиях затяжного и рецидивирующего течения воспалительного процесса постепенно развиваются не только изменения в самом очаге патологического процесса, но и трансформация микрофлоры и изменение ее биологических свойств. В частности, возрастает частота встречаемости ассоциативного течения инфекционного процесса с появлением в структуре микробных ассоциаций микроорганизмов, которые существенно реже встречаются в условиях банального острого воспаления (стафилококки, парагемифилы, нейссерии и др.), возрастает количество штаммов микроорганизмов, обладающих свойствами антибиотикорезистентности. При этом терапия таких состояний вызывает большое количество проблем, учитывая необходимость подбора антибактериальных препаратов с высокой активностью в отношении подобных микроорганизмов. Хронизация процесса в структуре слизистой оболочке пазух имеет строго определенную этапность.

ОС чаще всего является осложнением острого ринита, который в подавляющем большинстве случаев имеет вирусное происхождение и протекает в рамках ОРВИ. Ведущая роль в остром воспалении слизистой носа принадлежит риновирусам, аденовирусам, вирусам гриппа и парагриппа, обладающих наибольшей тропностью к клеткам эпителия слизистой полости носа и ОНП. Таким образом, вирусное поражение становится как бы первой стадией развития ОС. Данный тезис подтверждается тем, что почти у 90% больных ОРВИ при компьютерной томографии в слизистой оболочке пазух выявляются отек и застой секрета [12].

На фоне выраженного отека слизистой оболочки происходит блокада естественного соустья пазух и нарушение оттока секрета бокаловидных клеток и слизистых желез, а также снижение парциального давления кислорода в ОНП. В результате создаются благоприятные условия для развития уже бактериальной инфекции, чему способствует и нарушение анатомии внутриносовых структур (искривление перегородки носа, шипы и гребни перегородки носа, гипертрофия носовых раковин, изменения в области остиомеатального комплекса). Таким образом, в пазухах создается отрицательное давление, начинается гиперпродукция патологического секрета и нарушается функция мерцательного эпителия. При этом необходимо помнить, что изменения цитоархитектоники полости носа всегда вызывают нарушение аэрации слизистой оболочки и способствуют, таким образом, развитию дисбиотических изменений слизистой оболочки, нарушению колонизационной резистентности, что в конечном счете приводит к хроническим изменениям в структуре слизистой оболочки, развитию затяжного, рецидивирующего течения процесса, а затем и хронических форм ринита и синусита [12].

Эпителий полости носа представляет собой псевдомногослойный эпителий, состоящий из мерцательных, бокаловидных, а также коротких и длинных вставочных

эпителиоцитов. Слизистая оболочка ОНП покрыта мерцательным цилиндрическим эпителием, ее толщина колеблется от 0,1 до 0,5 мм. Мерцательная клетка на своем свободном конце имеет многочисленные реснички, а также микроворсинки, которые ветвятся, увеличивая всасывающую поверхность реснитчатой клетки. В основаниях микроворсинок содержатся пиноцитозные пузырьки, что позволяет клеткам всасывать жидкость и регулировать количество слизи на поверхности эпителия [13, 14]. Реснички мерцательных клеток окружены тонким слоем перилимфарной жидкости, над которой лежит собственно слизь, продуцируемая бокаловидными клетками и железами собственного слоя слизистой оболочки. Так образуется мукоцилиарная транспортная система, которая осуществляет перемещение продуктов секреции слизистой оболочки, микроорганизмов и различных чужеродных частиц в сторону носоглотки и способствует ее очищению – клиренсу [13, 14].

При нарушении мукоцилиарного транспорта и блокаде соустья происходит присоединение и размножение бактериальной микрофлоры. Сама слизь с видоизмененными свойствами служит прекрасным питательным субстратом для роста и развития транзитной бактериальной микрофлоры. При увеличении ее количества создаются все предпосылки для затяжного течения бактериального воспалительного процесса.

Существуют и другие механизмы развития синуситов: одонтогенный, травматический, а также вследствие длительной тампонады носа и назогастральной интубации.

***Лечебная тактика в отношении ОС у больных с коморбидной патологией является непростой задачей, требующей индивидуального подхода и учета особенностей клинического течения и назначения лекарственных препаратов, в т. ч. и антибиотиков, которые имеют повышенную активность в отношении всех клинически значимых патогенов***

Наиболее частыми жалобами у больных ОС являются затруднение носового дыхания, выделения из носа, гнусавость, снижение обоняния, тяжесть и дискомфорт в проекции пораженной пазухи, головная боль. Головная боль чаще локализуется в лобно-теменной области и усиливается при наклонах головы. В случае развития сфеноидита головная боль принимает упорный характер и локализуется в теменно-затылочной области. Нередко пациенты отмечают боль в области верхних челюстей, иррадиирующую в зубы, что становится поводом для обращения к стоматологу.

Температура при неосложненном течении обычно соответствует субфебрильным цифрам.

Диагностика ОС включает анализ жалоб, анамнеза заболевания и жизни больного, непосредственный осмотр ЛОР-органов и рентгенологическое исследование. Осмотр начинают с пальпации области проекции ОНП и проведения передней риноскопии. При осмотре слизистая поло-

сти носа, как правило, гиперемирована, отечна, носовые ходы сужены. Важным диагностическим признаком является наличие гнойного отделяемого в среднем носовом ходу. В случае поражения задних отделов решетчатого лабиринта и клиновидной пазухи гнойное отделяемое может стекать по задней стенке глотки. При распространении гнойного процесса могут наблюдаться реактивные явления со стороны мягких тканей щеки, век.

Основным методом диагностики ОС является рентгенография ОНП в прямой и – при необходимости – боковой проекции. При этом чаще всего наблюдается гомогенное затемнение пазух или наличие уровней жидкости. Значительное утолщение слизистой, выявляемое при рентгенографии, свидетельствует о хроническом воспалении ОНП. Преимуществом данного метода является его доступность и экономичность, недостатком – плохая визуализация клиновидных пазух.

Компьютерная томография (КТ) является, несомненно, более информативным методом, но и существенно более затратным и менее доступным, т. к. далеко не все лечебные учреждения имеют на своем вооружении такое дорогостоящее оборудование. Следует помнить, что лучевая нагрузка при проведении КТ в десятки раз превышает таковую при обычной рентгенографии, поэтому использование КТ в диагностике ОС должно быть строго регламентировано. При этом характер изменений слизистой оболочки также имеет большое значение в уточнении диагноза и назначения адекватного антибактериального препарата. Так, при наличии экссудативного характера течения в очаге поражения находится преимущественно монофлора, при смешанном характере течения с выраженным пристеночным утолщением слизистой оболочки чаще всего встречается ассоциативное течение микробного процесса. Таким образом, результаты рентгендиагностики служат не только критерием для постановки диагноза, но и ориентиром в плане специфики выбора antimicrobialного препарата.

В последнее десятилетие все чаще в диагностике заболеваний носа и ОНП используются эндоскопические методы, позволяющие детально под увеличением рассмотреть анатомические структуры полости носа и соустья ОНП.

Важным, но не всегда используемым методом диагностики заболеваний ОНП является микробиологическое исследование. Идеальным материалом для исследования является содержимое самой пазухи, полученное в ходе пункции или оперативного вмешательства, поскольку микрофлора в полости носа может отличаться от микробного пейзажа непосредственно в очаге воспаления – пазухах носа. Микробиологическое исследование проводится с целью точной идентификации возбудителя (возбудителей) ОС, изучения его чувствительности к различным antimicrobialным препаратам и назначения (коррекции) оптимальной антибактериальной терапии. Недостатком данного метода можно считать его длительность – результаты обследования будут доступны врачу только через 3–5 дней, а иногда и дольше.

Основными возбудителями ОС являются *S. pneumoniae* и значительно реже другие виды стрептококков. Менее

значимую роль играют *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. При хроническом синусите возбудители представлены широким спектром микроорганизмов, часто в виде ассоциаций. Помимо традиционных пневмококка и гемофильной палочки, в формировании хронического воспаления в пазухах принимают участие представители семейства *Enterobacteriaceae* и золотистый стафилококк [15]. В условиях коморбидности воспаления пазух с СД наибольшее значение приобретают сахаролитическая микрофлора – *S. aureus*, энтеробактерии, грибковые возбудители, а также неферментирующие микроорганизмы, не требовательные к факторам окружающей среды, – синегнойная палочка, процент высеваемости которой достигает 15% [8].

Необходимо отметить, что микрофлора, выделенная из пораженных пазух у больных СД, отличается повышенной резистентностью ко многим антибактериальным препаратам, что обусловлено частым приемом антибиотиков по поводу различных гнойно-воспалительных заболеваний, к которым данный контингент пациентов имеет повышенную восприимчивость. Наиболее чувствительными выделенные микроорганизмы были к препаратам группы цефалоспоринов III–IV поколения, респираторным фторхинолонам, современным макролидам, защищенным пенициллинам. Такие особенности выделенной микрофлоры диктуют необходимость обязательного проведения микробиологического исследования.

Консервативное лечение ОС предполагает назначение антибактериальной терапии, сосудосуживающих, муколитических, противовоспалительных препаратов. Сосудосуживающие препараты (ксилометазолин, оксиметазолин, фенилэфрин) способствуют восстановлению носового дыхания, значительно улучшая самочувствие больного, уменьшая количество отделяемого из носа и способствуя уменьшению явлений воспаления слизистой оболочки носа. Данные лекарственные средства позволяют уменьшить отек слизистой оболочки, что улучшает дренаж пазух через естественные соустья. Необходимо помнить, что длительное (свыше 8–10 дней) использование этих средств может стать причиной развития медикаментозного ринита.

Наличие густой, трудноотделяемой слизи является показанием для назначения муколитических средств (ацетилцистеин, карбоцистеин, растительные муколитики) как местно, так и в качестве системной терапии. Данные лекарственные средства способствуют разжижению вязкого секрета и облегчению его выделения, что улучшает дренаж заблокированных соустьев.

В последнее время в схему комплексного лечения синуситов включают топические назальные глюкокортикоиды, которые обладают высокоэффективным противовоспалительным и противоаллергическим действием, способствуя уменьшению отека слизистой оболочки и не вызывая в ней морфологических изменений, характерных для сосудосуживающих средств.

Затяжное течение гайморозтмоидита, особенно на фоне проводимого лечения, является показанием для лечебно-диагностической пункции верхнечелюстной пазухи. Этот метод позволяет получить содержимое пазу-

хи для последующего микробиологического исследования и осуществить быструю и целенаправленную эвакуацию гнойного отделяемого. Необходимо отметить, что пункционное лечение до настоящего времени сохраняет свою актуальность и входит в отечественные рекомендации по лечению гнойных синуситов.

Все вышеперечисленные методы лечения могут применяться в виде комплексной комбинированной терапии, однако основное лечение ОС заключается в своевременной рациональной антибактериальной терапии.

Назначение антибактериальных препаратов при типичном течении ОС не вызывает особых проблем. В настоящее время разработаны схемы терапии с учетом дозировки, кратности и длительности приема антибиотиков.

Однако затяжное течение ОС, особенно в условиях снижения факторов специфической и неспецифической резистентности и колонизации верхних дыхательных путей устойчивыми штаммами микроорганизмов (СД, гипотиреоз, хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма), требует тщательного и дифференцированного подхода к назначению антибактериальной терапии.

В данной ситуации при выборе антимикробного препарата приходится учитывать не только предполагаемый возбудитель ОС, но и патогенетические особенности, обусловленные коморбидной патологией: состояние углеводного и жирового обменов, функции мочевыделительной системы и печени, что позволит выбрать эффективную и безопасную схему антибактериальной терапии. В таких условиях особое значение приобретают препараты с повышенной эффективностью в отношении ключевых патогенов. Среди них особо выделим Спектрацеф.

Спектрацеф относится к цефалоспорином 3-го поколения. Основное действующее вещество – цефдиторен, полусинтетический бета-лактамный антибиотик, механизм действия которого связан с ингибированием синтеза бактериальной стенки благодаря его сродству с пенициллин-связывающими белками.

Важным отличием цефдиторена от других цефалоспоринов III поколения для перорального приема (цефиксим,

цефтибутен) является его высокая бактерицидная активность в отношении пневмококков, в т. ч. пенициллинрезистентных. По выраженности бактерицидного эффекта через 24 ч цефдиторен превосходит другие пероральные бета-лактамы, включая амоксициллин/клавуланат (АМК), цефуроксим, цефиксим, цефподоксим и по меньшей мере не уступает левофлоксацину.

Природная устойчивость к большинству наиболее распространенных хромосомных и плазмидных β-лактамаз грамотрицательных бактерий, которые могут вегетировать параллельно с основными возбудителями, поддерживая стойкий воспалительный процесс, обеспечивает цефдиторену высокую активность и в отношении грамотрицательных бактерий, в частности *H. influenzae*. Препарат обладает высокой биодоступностью и при назначении в дозе 200 мг 2 раза в день создает надежные бактерицидные концентрации в очаге поражения даже в случаях грубых патоморфологических изменений, возникающих в очаге поражения под действием факторов патогенности микроорганизмов. Анализ влияния цефдиторена и амоксициллина/клавуланата на *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в составе биопленки показал, что цефдиторен вызывает статистически значимо большее снижение оптической плотности биопленки обоих микроорганизмов по сравнению как с контролем, так и с АМКК.

Немаловажно и то, что у цефдиторена благодаря отсутствию печеночного метаболизма нет значимых лекарственных взаимодействий, что необходимо учитывать при наличии коморбидной патологии.

Длительность курса терапии цефдитореном должна составлять от 7 до 10 сут.; нежелательные лекарственные реакции возникают не часто и обычно не требуют отмены препарата.

Обобщая вышеизложенное, необходимо подчеркнуть, что Спектрацеф не только является эффективным препаратом для лечения банальных форм гнойного поражения околоносовых пазух, но и позволяет добиться хорошего результата при лечении затяжных, рецидивирующих форм синусита, а также при профилактике развития местных и генерализованных осложнений.



## ЛИТЕРАТУРА

- Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 2004, 193: 3-5.
- Лопатин А.С. Принципы лечения острых и хронических синуситов. Фармакотерапия болезней уха, горла и носа с позиций доказательной медицины: Лекционный образовательный курс. М., 2006. С. 15-23.
- Крюков А.И., Студеный М.Е., Артемьев М.Е. и др. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия. *Медицинский совет*, 2012, 11: 92-96.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. М., 2000.
- Garrison MW, Campbell RK. Identifying and treating common and uncommon infections in the patient with diabetes. *Diabetes Educ*, 1993, 19(6): 522-529; quiz 530-1.
- Lin Y, Sun Z. Current views on type 2 diabetes. *J. Endocrinol.*, 2010, 204: 1-11.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.*, 2005, 115: 1111-1119.
- Юшкина М.А. Особенности течения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у больных сахарным диабетом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2012. 25 с.
- Boyko EJ, Lipsky BA. Infection and diabetes. M.I. Harris et al. (ed) *Diabetes in America*. 2nd ed. National Institute of Health, 1995: 485-500.
- Бойкова Н.Э., Элькун Г.Б. Острая гнойная патология ЛОР-органов: подходы к лечению. *РМЖ*, 2009, 17(2): 78-82.
- Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии. Под ред. Пальчуна В.Т., Крюкова А.И., Магомедова М.М. М.: Геотар-М., 2015, 224 с.
- Пальчун В.Т., Михалева Л.М., Гуров А.В., Мужичкова А.В. Особенности формирования хронического воспаления в верхнечелюстной пазухе. *Вестник оториноларингологии*, 2011, 2: 5-7.
- Петухова П.В. Особенности метаболизма слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи в норме и при различных формах гайморита: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. С. 103.
- Владимирова Е.Б. Морфофункциональные изменения слизистой оболочки верхнечелюстных пазух после радикального хирургического лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002, с. 24.
- Крюков А.И., Гуров А.В., Изотова Г.Н. Возможности современных макролидов в стартовой терапии острого бактериального синусита. *РМЖ*, 2012, 20(27): 1374-1377.