

В.М. СВИСТУШКИН, д.м.н., профессор, Г.Н. НИКИФОРОВА, д.м.н., профессор,  
кафедра оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского

# НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМНОГО ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ

Ежегодно в мире регистрируется более полутора миллиардов клинических случаев различных инфекционных поражений. Инфекционно-воспалительные заболевания респираторного тракта и уха являются наиболее распространенной патологией в человеческой популяции, встречаются повсеместно и во всех возрастных группах.

*Ключевые слова: инфекционные поражения, ЛОР-органы, респираторные вирусы, фторхинолоны, азитромицин, левовфлоксацин*

Возбудителями данных заболеваний могут быть различные микроорганизмы, однако наиболее часто в роли этиотропного фактора выступают вирусы, бактерии и их ассоциации. Для респираторных инфекций разной этиологии характерны сходные клинические признаки, основные отличия наблюдаются в преимущественной локализации и тяжести течения патологического процесса. Очаг воспаления может находиться в глотке (тонзиллофарингиты), полости носа и околоносовых пазухах (риносинуситы), ухе (отиты), гортани (ларингиты), трахее (трахеиты), бронхах и бронхиолах (бронхиты и бронхиолиты) и легких (пневмонии). В ряде случаев воспалительные изменения захватывают несколько анатомических отделов и характеризуются соответствующей клинической картиной.

**■ Этиология хронических форм респираторной патологии практически идентична таковой при острых формах, отличия обусловлены главным образом участием атипичных бактерий и в 60–80% случаях полимикробной инфекцией**

Вопросы определения тактики лечения больных с бактериальными инфекциями респираторного тракта и уха имеют большое значение в клинической практике. Неадекватная терапия, назначаемая таким пациентам, обуславливает затяжное течение заболевания, развитие побочных реакций, осложнений, способствует хронизации процесса и росту устойчивости патогенных микроорганизмов к лекарственным препаратам.

В большинстве случаев воспалительные изменения в дыхательных путях обусловлены инвазией т. н. респираторных вирусов – гриппа, парагриппа, респираторно-синцициальных вирусов, риновирусов, аденовирусов, коронавиру-

сов, ЕСНО, Коксаки. Гибель эпителиоцитов в результате проникновения и размножения в них вирусных агентов приводит к нарушению целостности респираторного эпителия. Бактериальные инфекции могут развиваться самостоятельно, однако чаще бактерии присоединяются к вирусной инфекции на фоне нарушения последними барьерных функций слизистой оболочки в результате ее повреждения и развития воспалительной реакции. При неблагоприятном течении вирусного заболевания происходит активация эндогенной сапрофитирующей бактериальной флоры или суперинфекция другими патогенами [1]. Бактериальная этиология наблюдается в 6–15% случаев острых респираторных заболеваний. Бактериальные возбудители в глотке представлены преимущественно *Streptococcus pyogenes*, в других отделах респираторного тракта – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, атипичной флорой – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*. Реже выявляются *Staphylococcus aureus*, анаэробы – анаэробные стрептококки, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, и др. Все обострения хронических заболеваний респираторного тракта и уха, а также осложнения, как правило, имеют бактериальную этиологию. Этиология хронических форм респираторной патологии практически идентична таковой при острых формах, отличия обусловлены главным образом участием атипичных бактерий и в 60–80% случаях полимикробной инфекцией [2, 3].

Проблема избыточного назначения системных антибиотиков носит глобальный характер, в основе нерационального использования данных ЛС лежат надежды пациентов на более быстрое выздоровление, прошлый опыт положительного использования антибиотиков, экономические стимулы. Обычно происходит переоценка врачами и больными эффекта данного лечения в связи с высокой частотой спонтанного выздоровления и ошибочным представлением о возможности при использовании антибиотика на фоне вирусных инфекций предотвратить развитие бактериальных осложнений [4, 5, 6, 7].

Включение системных антибактериальных препаратов в схемы комплексной терапии бактериальных инфекций

респираторного тракта и уха является оправданным в большинстве клинических случаев, это самая частая причина назначения данных лекарственных средств [5, 8]. Назначение рационального своевременного этиотропного лечения является одной из сложных задач современной медицины и оториноларингологии в частности.

Неадекватная системная антибиотикотерапия не обеспечивает полной эрадикации возбудителя, рассматривается как одна из важнейших причин формирования микробной резистентности. В итоге наблюдается снижение эффективности этиотропного лечения больных бактериальными инфекциями. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам является защитной реакцией бактерий, возникает в результате генной мутации и прогрессивно нарастает у последующих поколений патогенов. Предупреждение дальнейшего развития и распространения бактериальной резистентности возможно за счет рационального использования антибактериальных препаратов. При назначении антибактериальной терапии необходимо учитывать изменение чувствительности флоры и спектра возбудителей инфекций, увеличение частоты хронических и рецидивирующих инфекционных заболеваний, огромное и непрерывно растущее количество лекарственных препаратов антимикробного действия, увеличение числа пациентов с нарушением иммунного статуса.

На практике врачи при назначении антибиотиков используют эмпирический подход, т. к. идентифицировать возбудителя достаточно быстро практически невозможно, большинство методов микробиологической диагностики имеют ретроспективный характер. При назначении терапии приходится руководствоваться эпидемиологическими данными о видах возможных возбудителей и их чувствительности к группам этиотропных препаратов в соответствии с конкретной клинической ситуацией. Большое значение имеют вид антибактериального средства, доза, способ введения препарата и продолжительность терапии, а также индивидуальная восприимчивость пациента к проводимому лечению и комплаенс – приверженность больного к исполнению рекомендаций врача [2, 9].

Назначение антибактериального лечения преследует решение двух задач – тактической и стратегической. К первой относится снижение выраженности и длительности клинической симптоматики, предотвращение развития осложнений и хронизации процесса у конкретного больного, ко второй – эрадикация возбудителя с целью предупреждения распространения резистентных генераций. Алгоритм выбора препарата достаточно сложен, необходима оценка многих факторов: наличие активности препарата против наиболее вероятных возбудителей данного заболевания, достаточная его концентрация в течение определенного времени в очаге инфекции, низкая токсичность, возможность применения 1–2 раза в сутки, короткий курс лечения в целом. Важно учитывать наличие сопутствующих заболеваний, переносимость лекарственных средств, возраст больных, сведения о предшествующей антибактериальной терапии, госпитальный или внебольничный харак-

тер заболевания и другие аспекты. Однако даже полный учет всех возможных моментов не дает гарантии эффективности назначенного лечения и полной эрадикации микробного агента.

**■ Назначение антибактериального лечения преследует решение двух задач – тактической и стратегической. К первой относится снижение выраженности и длительности клинической симптоматики, предотвращение развития осложнений и хронизации процесса у конкретного больного, ко второй – эрадикация возбудителя с целью предупреждения распространения резистентных генераций**

При назначении системных антибиотиков необходимо учитывать их активность *in vitro* в отношении потенциальных возбудителей заболевания, в т. ч. и лекарственно-устойчивых штаммов, способность проникать и накапливаться в очаге инфекции в концентрации, превосходящей минимально подавляющие для наиболее вероятных возбудителей, эффективность, доказанную в контролируемых клинических исследованиях, безопасность, хорошую переносимость, минимальный риск селекции устойчивых штаммов микроорганизмов. Необходимо принимать во внимание результат воздействия препарата на микроорганизмы – бактерицидный или бактериостатический, его способность проникать внутрь клеток человека и в биопленки и воздействовать на находящиеся там бактерии, возможное повреждение нормальной микрофлоры. Большое значение имеет отношение патогенной флоры к окраске по Граму и к кислороду (аэробы или анаэробы). К сожалению, традиционные бактериологические методы не выявляют большинство бактерий, участвующих в инфекционном процессе. Отсутствуют представления об оптимальных методах культивирования многих видов как патогенной, так и нормофлоры, что приводит к идентификации лишь небольшого процента микроорганизмов и к неполному представлению о реальных возбудителях того или иного патологического процесса [10, 11].

Использование с середины XX в. в клинической практике антибиотиков позволило добиться успеха в лечении и спасти жизни огромному числу больных, но достаточно быстро стали появляться инфекционные агенты, малочувствительные или устойчивые к действию антимикробных препаратов. Из значительного количества существующих антимикробных средств (только оригинальных препаратов разработано более 200) реально эффективна лишь небольшая часть, что является следствием развития резистентности. Формирование антибиотикоустойчивости – неотъемлемое свойство всех микроорганизмов, но сроки ее развития во многом определяются видом, дозами, длительностью и способом использования конкретного противомикробного средства.

Опора на данные о резистентности позволяет сделать эмпирическую антибиотикотерапию научно обоснованной и максимально эффективной. Предпочтение следует отдавать препаратам с наиболее высокой клинической и бактериологической активностью, ибо инфекциями ЛОР-органов болеют многие миллионы пациентов, и небольшие различия в эффективности лечения на практике оборачиваются значительными проблемами [12, 13].

Последнее время большое внимание врачи многих специальностей обращают на проблему бактериальных биопленок – структур, которые являются существенными факторами вирулентности микроорганизмов при таких заболеваниях ЛОР-органов, как острый средний отит, риносинусит, тонзиллофарингит и др. [14, 15, 16, 17, 18]. Способность микроорганизмов образовывать такие пространственно и метаболически структурированные сообщества является одной из возможных причин неэффективности антибиотикотерапии.

**■ Последнее время большое внимание врачи многих специальностей обращают на проблему бактериальных биопленок – структур, которые являются существенными факторами вирулентности микроорганизмов при таких заболеваниях ЛОР-органов, как острый средний отит, риносинусит, тонзиллофарингит и др.**

До последней четверти XX в. микроорганизмы изучались только как чистые культуры, во многих случаях результаты клинических и лабораторных исследований значительно различались. Свойства бактерий в чистой культуре только в небольшом проценте соответствуют таковым в биопленках, микроорганизмы в биопленке вырабатывают вещества, которые не продуцируют вне сообщества. По современным представлениям считается, что практически все микроорганизмы в естественной среде существует в виде биопленок. Свободное, планктонное состояние микробной клетки является кратковременным и может рассматриваться как способ расселения бактерий.

Биопленка представляет собой полимикробные сообщества микроорганизмов, имеющих специализацию и контактирующих между собой, фиксированные на каком-либо субстрате, отграниченных от внешней среды и погруженных в образованный ими внеклеточный полимерный матрикс, пронизанный водными каналами. Все биопленки имеют сходный принцип строения. Матрикс является основной частью биопленки, микробные клетки составляют только 5–35% от ее массы. Компонентами матрикса являются поверхностная мембраноподобная структура и межклеточное вещество – экзополисахариды, белки, липиды, внеклеточные нуклеиновые кислоты. Микроорганизмы в биопленке не являются генетически однородными и представлены родственными и неродственными родами и видами, возможно

формирование и грибово-бактериальных сообществ [19, 20, 21, 22, 23]. Поверхность, к которой прикреплена биопленка, может быть как абиогенным материалом, так и структурой живого организма. Формирование биопленок обусловлено действием многих механизмов, в т. ч. и генетических. Основными факторами развития таких сообществ являются клеточное распознавание и регуляция экспрессии генов. Стремление микроорганизмов организовываться в сообщество приводит к изменению фенотипа, поведения и параметров роста микробной клетки [24, 25, 26]. Поверхностная оболочка и компоненты матрикса биопленки препятствуют доступу, связывают и инактивируют противомикробные препараты. В биопленке происходит уменьшение свободной, доступной для контакта с повреждающими факторами площади поверхности микробных клеток. Благодаря изменению скорости деления и наличию неметаболизирующих клеток («персистеров»), часть патогенов в сообществе становятся практически полностью нечувствительными к действию антибактериальных препаратов [27, 28]. Устойчивые бактерии в биопленке защищают чувствительные, продуцируя инактивирующие антибиотик вещества в матрикс. Распространение генов антибиотикоустойчивости происходит посредством внеклеточной ДНК или при прямой передаче из клетки в клетку.

Феномен социального поведения бактерий в сообществе – чувство кворума, тесное взаимодействие и обмен генетической информацией между микроорганизмами, ограничение проникновения каких-либо веществ в сообщество обеспечивают повышение адаптации биопленки к экзогенным воздействиям, в т. ч. и к факторам защиты макроорганизма, и ее выживание в меняющейся среде обитания. Происходит рост резистентности микроорганизмов, по некоторым данным, эффективность антибактериальной терапии в биопленках снижается в 100–1 000 раз [29, 30]. Именно микробные биопленки – ведущая причина затяжного и хронического течения инфекционных заболеваний респираторного тракта. Роль биопленок в развитии острых процессов представляется не столь значимой, однако этот момент требует дальнейшего изучения.

Поиск способов эффективного воздействия на биопленки является важнейшей задачей клинической медицины. Существует несколько направлений борьбы с микробными сообществами: препятствие адгезии к субстрату, разрушение матрикса и нарушение процессов взаимодействия бактерий в биопленках. Учитывая сложную организацию и механизмы жизнедеятельности биопленок, можно говорить о необходимости комплексного подхода к решению проблемы микробной устойчивости в сообществе. Наиболее важной составляющей такого подхода является выбор антибактериального препарата. Все антибиотики можно разделить на 2 группы – проникающие и не проникающие в биопленки. Последние эффективны только в отношении планктонных форм микроорганизмов. В клинической практике мы наблюдаем положительный лечебный эффект при применении как проникающих, так и не проникающих в биопленку антибиотиков, однако отдаленные результаты



могут отличаться. В ряде случаев использование антибиотиков, плохо проникающих в биопленку, приводит к формированию и селекции резистентных штаммов и возникновению рецидивов заболевания и хронизации патологического процесса. Изучение способности антибиотиков проникать в различные биопленки является важным аспектом при назначении рационального этиотропного лечения инфекционных процессов [10, 11, 31].

Для лечения внебольничных инфекций респираторного тракта и уха на современном этапе рекомендованы β-лактамы (пенициллины и цефалоспорины), макролиды и респираторные фторхинолоны. Данные группы препаратов имеют разные механизмы действия и разные мишени в микробных клетках: β-лактамы нарушают формирование бактериальной стенки, макролиды – синтез белковых молекул на рибосомах клеток возбудителей, фторхинолоны – структуру ДНК. В настоящее время препаратом выбора в лечении инфекций дыхательных путей является амоксициллин клавуланат, высокая эффективность и безопасность данного лекарственного средства подтверждается более чем тридцатилетним опытом его применения в клинической практике. Однако в ряде случаев в качестве стартовой терапии рационально использовать макролиды или респираторные фторхинолоны. Преимуществом данных групп препаратов по сравнению с пенициллинами и цефалоспоридами является их действие на атипичную флору и способность проникать в биопленки.

Макролиды оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях действуют на респираторные патогены бактерицидно. Кроме антибактериального действия макролиды обладают иммуномодулирующей и умеренной противовоспалительной активностью. Азитромицин из группы макролидов обладает уникальными фармакокинетическими свойствами – способностью создавать в течение длительного времени высокие концентрации в тканях, а также выраженным постантибиотическим эффектом. Благодаря высокой липофильности азитромицин хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы, ткани и среды. В тканях азитромицин локализуется преимущественно внутриклеточно, накапливаясь в особенно больших количествах в лизосомах альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов, по степени накопления в данных клетках азитромицин имеет преимущества перед другими макролидами. Аккумуляция в фагоцитах, способных активно захватывать азитромицин из крови, интерстициальной жидкости и фибробластов, обеспечивает селективное распределение препарата в очаги инфекционного воспаления. К азитромицину чувствительны грамположительные кокки: *Streptococcus pneumoniae*, *St. pyogenes*, *St. agalactiae*, стрептококки групп С, F и G, *Staphylococcus aureus*, грамотрицательные бактерии: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H. ducrei*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*; некоторые анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*

*spp*, а также *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*. К азитромицину устойчивы грамотрицательные бактерии кишечной группы, энтерококки и ряд анаэробных бактерий нормального биоценоза кишечника, что сводит к минимуму вероятность развития дисбактериоза на фоне его применения [2].

Респираторные фторхинолоны характеризуются высокой активностью в отношении всех респираторных патогенов, включая атипичные, сохраняют активность против штаммов *S. Pneumoniae*, устойчивых к пенициллину и макролидам. Общими особенностями фторхинолонов являются бактерицидный механизм действия, высокая биодоступность, наличие постантибиотического эффекта, относительно медленное развитие резистентности. Антибактериальное действие фторхинолонов обусловлено ингибированием сразу двух ферментов микробной клетки – топоизомеразы II (ДНК-гиразы) и топоизомеразы IV, проявляется как в период роста, так и покоя патогенов, обеспечивает гибель микроорганизма, не оказывает никакого отрицательного воздействия на биосинтез ДНК человека. Представителем данной группы лекарственных средств является левофлоксацин. Левофлоксацин быстро проникает и избирательно накапливается в тканях организма: концентрация левофлоксацина в ткани синусов даже при отсутствии воспаления в несколько раз превышает концентрацию препарата в плазме крови, концентрация внутри макрофагов в 8–12 раз выше плазменной. Однократное применение левофлоксацина обеспечивает бактерицидные концентрации в сыворотке в течение 24 часов против большинства возбудителей инфекций дыхательных путей. Препарат обладает клинически значимым дозозависимым постантибиотическим эффектом, а также длительным, в течение 2–3 часов, субингибирующим действием. Левофлоксацин может использоваться парентерально и перорально, удобен для проведения ступенчатой терапии [2, 32].

**■ В ряде случаев в качестве стартовой терапии рационально использовать макролиды или респираторные фторхинолоны. Преимуществом данных групп препаратов по сравнению с пенициллинами и цефалоспоридами является их действие на атипичную флору и способность проникать в биопленки**

В этом аспекте заслуживают внимания отечественные препараты Зитролид® (азитромицин) и Флорацид® (левофлоксацин), эффективность и безопасность которых продемонстрирована результатами ряда клинических исследований в ведущих медицинских учреждениях РФ [33, 34, 35, 36, 37].

Особый интерес для клиницистов представляет способность препаратов Зитролид® и Флорацид® проникать в

микробные биопленки. На кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. И.П. Павлова были проведены открытые исследования способности препаратов Флорацид® и Зитролид® проникать в микробные биопленки и действовать на находящиеся в них бактерии (in vitro). Полученные результаты свидетельствуют, что Зитролид® и Флорацид® снижают биомассу формирующихся биопленок и число бактерий (КОЕ), способных давать рост возбудителей инфекций, что является подтверждением подавляющего действия на один из ключевых механизмов хронизации инфекции [31].

**■ Зитролид® и Флорацид® снижают биомассу формирующихся биопленок и число бактерий (КОЕ), способных давать рост возбудителей инфекций, что является подтверждением подавляющего действия на один из ключевых механизмов хронизации инфекции**

При изучении действия фторхинолонов (левофлоксацина – Флорацид, норфлоксацина и офлоксацина) в работе были использованы стандартные штаммы из международных коллекций и выделенные от больных с урогенитальными инфекциями в СПбГМУ в 2005–2006 гг. Препараты добавляли к бактериям с момента формирования биопленки или через 24 часа в количествах, соответствующих 1 или 5 МПК. Действие на сформированные сообщества имитировал процесс действия антибиотиков в организме, поскольку к моменту появления симптомов болезни и начала лечения бактерии уже находятся в сформированных биопленках.

Уменьшение биомассы и изменения морфологии биопленки, сформированной в присутствии антибиотиков, свидетельствовали о наличии чувствительности образующих ее

бактерий к исследуемым фторхинолонам. Уменьшение количества межклеточного матрикса на фоне проводимого исследования, способного связывать и частично инактивировать антибиотики, способствовало повышению эффективности этиотропного лечения. Снижение количества межклеточного матрикса обусловлено в т. ч. и гибелью синтезирующих данную субстанцию микроорганизмов. Биомасса формирующихся биопленок при добавлении исследуемых фторхинолонов снижалась на 30–70% по отношению к контролю. Биомасса зрелой биопленки снижалась на 30–50%, а число КОЕ в 10–100 раз. Как при формировании биопленки, так и при воздействии на зрелое сообщество для большинства испытанных штаммов различных видов высокую активность показал Флорацид®. Наиболее эффективным действие Флорацид® было в отношении грамотрицательных клебсилл, кишечной палочки, псевдомонад, стафилококков и энтеробактера [31].

В результате исследования было доказано, что препарат Флорацид® и другие исследованные фторхинолоны (офлоксацин и норфлоксацин) способны проникать в бактериальные биопленки и действовать на находящиеся в них бактерии. Среди изученных фторхинолонов Флорацид® обладает наиболее выраженной способностью угнетать рост биопленок основных исследованных микроорганизмов. Флорацид® активен на стадии образования биопленок, а также действует на микробы, находящиеся в составе сформированного сообщества.

Таким образом, использование данных антибактериальных препаратов приводит к разрушению очагов инфекции, снижает риск развития рецидивов, предотвращает развитие антибиотикорезистентности в результате эрадикации патогенов. Способность угнетать образование и проникать внутрь уже сформированных биопленок позволяет рекомендовать Зитролид® и Флорацид® для эффективного этиотропного лечения респираторных бактериальных инфекций.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Карпунин Г.И., Карпунин О.Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. – СПб.: Гиппократ. – 2000. – 180 с.
2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии // Под редакцией Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. – Смоленск: МАКМАХ. – 2007. – 464 с.
3. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: диагностика и лечение // Руководство для врачей. – М.: М-Вести. – 2008. – 272 с.
4. Яковлев С.В. Рациональная антибактериальная терапия инфекций верхних дыхательных путей: значение системных и местных антибиотиков // Consilium Medicum. – Т. 9. – № 3. – 2007.
5. Ball P., Baquero F., Cars O. et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence // J Antimicrob Chemother 2002; 49 (1): 31–40.
6. Schlemmer B. Impact of registration procedures on antibiotic policies // Clin Microbiol Infect Dis 2001; 7 (Suppl. 6): 5–8.
7. Snow V., Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults // Ann Intern Med 2001; 134 (6): 487–9.
8. McCaig L.F., Hughes J.M. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States // JAMA. – 1995; 273: 214–9.
9. Бартлетт Дж. Дж. Инфекции дыхательных путей: практ. рук. по диагностике и лечению инфекций респираторного тракта // Под ред. Синопальникова А.И. – М.; СПб.: Бинном-Невский диалект. – 2000. – 192 с.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.