

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

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

ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ГНОЙНОГО РИНОСИНУСИТА

Острый синусит (ОС) продолжает оставаться актуальной проблемой современной оториноларингологии, играя ведущую роль в структуре воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Так, среди пациентов ЛОР-отделений больные с патологией синусов составляют от 15 до 36%. Важнейшим аспектом терапии острого синусита является достижение стойкой бактерицидной концентрации антибактериального препарата, приводящей к желаемой эрадикации возбудителя.

Ключевые слова:

острый бактериальный риносинусит, системная антимикробная терапия, амоксициллина/клавуланат, Арлет

Острый синусит (ОС) продолжает оставаться актуальной проблемой современной оториноларингологии, играя ведущую роль в структуре воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Так, среди пациентов ЛОР-отделений больные с патологией синусов составляют от 15 до 36%, при этом чаще всего поражается верхнечелюстная, затем решетчатая, лобная пазухи и несколько реже – клиновидная [2, 6, 13].

Рост заболеваемости ОС в современных условиях отчасти можно объяснить повсеместным бесконтрольным и зачастую необоснованным применением современных антибактериальных препаратов, что способствует появлению полирезистентных штаммов микроорганизмов и формированию лекарственной устойчивости.

Несмотря на большое количество консервативных и хирургических методов лечения, а также широкий арсенал антибактериальных препаратов, воспалительные заболевания околоносовых пазух в ряде случаев являются причиной развития внутричерепных и орбитальных осложнений, частота которых в последние годы, по данным разных исследователей, составляет 6,6–12,4% [1, 5].

Кроме того, актуальность ОС определяется значительным снижением качества жизни и трудоспособности пациентов и ощутимыми экономическими затратами на лечение. Особую проблему в этой связи составляют случаи острого синусита, развившегося в условиях нахождения больного в стационаре и характеризующегося поливалентной резистентностью возбудителей к антимикробным препаратам [8, 9].

Под ОС понимают воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух вирусной, бактериальной, а иногда и грибковой этиологии.

Чаще всего ОС развивается на фоне вирусной инфекции, при этом ретровирусы и аденовирусы выделяются

более чем у одной трети обследованных, а вирусные антигены обнаруживаются в секрете пазух и в мазках со слизистой оболочки среднего носового хода в 46% случаев [3].

Под воздействием вирусов происходит нарушение барьерной функции клеточных мембран, что приводит к проникновению внутрь клетки микробных токсинов и сенсibiliзирующих веществ, активно продуцируемых патогенной и сапрофитной микрофлорой. Таким образом, вирусы являются как бы первичным звеном в патогенезе ОС, открывая «дорогу» бактериям.

Наиболее распространенными возбудителями ОС являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, несколько реже встречаются *Moraxella catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*

Однако воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух может быть и одонтогенного происхождения, а также возникшее в условиях аллергического ринита, гипертрофии носовых раковин, искривленной перегородки носа и других аномалий анатомических структур носа. Отдельно говорят о внутрибольничных (госпитальных) синуситах, причиной которых, к примеру, является длительная тампонада носа или назогастральная интубация.

Патогенез ОС главным образом определяется блокадой естественного соустья пазухи на фоне отека слизистой оболочки. При этом в пазухе развивается отрицательное давление, начинается гиперпродукция патологического секрета и нарушается функция мерцательного эпителия, что, в свою очередь, способствует колонизации микроорганизмов.

Наиболее распространенными возбудителями ОС являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, несколько реже встречаются *Moraxella catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus* [4, 7, 10–12, 14].

Согласно международной классификации синуситы подразделяют на острые – при сохранении симптомов до 4 нед., подострые, если длительность заболевания составляет 4–12 нед., и хронические – 12 нед. и более.

Если в течение года отмечаются 4 и более обострений острого синусита, то говорят об остром рецидивирующем синусите [7].

Самыми частыми симптомами ОС являются заложенность носа и затруднение носового дыхания, расстройство обоняния, патологическое отделяемое из носовых ходов. Головная боль локализуется преимущественно в лобно-височной области, усиливаясь при наклонах головы, часто иррадирует в верхнюю челюсть. Если в процесс вовлекается клиновидная пазуха, то головная боль принимает стойкий характер и локализуется в теменно-затылочной области. Температура тела чаще субфебрильная, однако при выраженном процессе и тяжелом течении может достигать фебрильных цифр.

Диагностика ОС основывается на анализе жалоб пациента, данных анамнеза заболевания, непосредственного осмотра ЛОР-органов и рентгенологических методов исследования. В качестве последних чаще используют рентгенографию околоносовых пазух в прямой проекции. При этом отмечается снижение пневматизации пазухи (пазух) или наличие уровня жидкости. Однако более информативным методом исследования является компьютерная томография (КТ), позволяющая оценить толщину слизистой оболочки пазух и состояние внутриносовых структур.

Лечение ОС традиционно включает системную антибактериальную терапию, интраназальные сосудосуживающие препараты (ксилометазолин, оксиметазолин и

др.), муколитики и антигистаминные препараты, а также топические глюкокортикостероиды, эффективность которых подтверждена результатами доказательных исследований.

Важным составляющим патогенетической терапии является эвакуация воспалительного экссудата из полости пазухи. С этой целью проводится лечебно-диагностическая пункция верхнечелюстной пазухи, позволяющая оценить характер содержимого синуса, оказать непосредственный лечебный эффект за счет «разгрузки» пазухи и механического удаления патологического секрета путем промывания. Кроме того, данный метод дает возможность забора материала из очага воспаления для микробиологического исследования с целью выделения конкретного возбудителя заболевания и определения его антибиотикочувствительности.

В случае острого воспаления лобной пазухи и при отсутствии эффекта от проводимой консервативной терапии может потребоваться трепанопункция лобной пазухи, и эвакуация патологического секрета будет осуществляться через отверстие в передней стенке лобной пазухи.

Существуют и беспункционные способы эвакуации содержимого пазух, такие как метод «перемещения» по Проетцу, создающий в полости носа разрежение, при этом из пазух удаляется патологическое содержимое. Кроме того, успешно зарекомендовал себя в клинике метод аспирации при помощи синус-катетера «Ямик»,

Арлет®

Производство ОАО «Синтез» г. Курган

Арлет® – первый отечественный таблетированный амоксициллин/клавуланат



Дозировки и формы выпуска:

*Арлет 500 мг амоксициллина/125 мг
клавулановой кислоты №14 таб. n/o*

*Арлет 875 мг амоксициллина/125 мг
клавулановой кислоты №14 таб. n/o*

Это бед – один Арлет!

Эксклюзивный поставщик препарата *Арлет®* - ООО «ПОЛЛО» (3522) 46-26-13, 46-34-31 torg@pollo.ru

наиболее эффективный при одновременном поражении двух и более пазух с одной стороны.

Все вышеперечисленные методы лечения используются комплексно, однако не вызывает сомнения, что основой лечения служит рациональная антибактериальная терапия. Понятие «рациональная» включает в себя такие свойства, как воздействие на непосредственного возбудителя заболевания, эффективность, безопасность, удобство применения, минимальные побочные эффекты.

Но даже правильно подобранный антимикробный препарат еще не гарантирует 100%-ный результат без условия соблюдения дозировки, кратности и длительности курса лечения, о чем нередко забывают не только пациенты, но и, к сожалению, лечащие врачи. Это приводит к неудовлетворительным результатам лечения, хронизации процесса, а также появлению устойчивых штаммов микроорганизмов и явлению резистентности.

Формирование резистентности к антибиотикам можно объяснить также тем, что патогенные бактерии в организме человека способны к колонизации, образуя сообщества – биопленки. Биопленки содержат большое количество бактерий, покрытых оболочкой, в составе которой имеется билипидный компонент, полисахариды и белки, что придает структуре повышенную прочность и обеспечивает резистентность к антибактериальным препаратам.

Известно, что в настоящее время приобретенная устойчивость к природным пенициллинам наблюдается у 90% штаммов золотистого стафилококка, что обусловлено, во-первых, возможностью продуцировать фермент β-лактамазу, а во-вторых, и это касается метициллинрезистентных стафилококков (MRSA), наличием атипичного пенициллинсвязывающего белка. Отдельно стоит отметить способность отдельных штаммов представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*) госпи-

тального происхождения к продукции β-лактамаз расширенного спектра действия (ESBL).

Значительный рост приобретенной устойчивости *S. pneumoniae* к β-лактамам является серьезной проблемой для многих стран мира, к примеру, распространенность пенициллинрезистентных пневмококков (PRP) составляет от 3 до 5% для Швеции, Великобритании, Германии, до 20% – для Японии и США и около 27% – для Словакии [10].

Говоря о резистентности различных микроорганизмов, нельзя не отметить способность *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *P. aeruginosa* также продуцировать β-лактамазы [10].

Следует отметить, что в последние годы значительно увеличился процент высеваемости множественно-резистентных штаммов *S. pneumoniae* (MRS), которые характеризуются ко-резистентностью к препаратам макролидов, линкосамидам, тетрациклину и ко-тримоксазолу. Устойчивость к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* составляет для России 11%, но при этом характерна высокая чувствительность данного возбудителя к ингибиторзащищенным аминопенициллинам и цефалоспорином [10].

Актуальной проблемой также является рост уровня приобретенной резистентности к препаратам группы макролидов, часто используемых с целью терапии внебольничных инфекций. В Финляндии частота обнаружения резистентных штаммов *S. pyogenes* составляла к 1993 г. 19%. В России резистентные к макролидам штаммы *S. pyogenes* встречаются с частотой 13–17% [10].

Приобретенная резистентность к тетрациклинам распространена среди бактерий особенно широко: в России она наблюдается у 60% штаммов *S. pyogenes*, более 70% госпитальных штаммов *S. aureus* и 27% штаммов *S. pneumoniae* [10, 12]. Данный факт существенно ограничивает применение тетрациклинов в клинической практике.

Системная антимикробная терапия связана с назначением антибактериальных препаратов, имеющих активность в отношении ключевых возбудителей гнойно-воспалительного поражения околоносовых пазух, а также максимально благоприятные фармакологические эффекты, позволяющие выгодно их использовать при различных типах патологических изменений, выявляемых клинически.

В настоящее время основную массу препаратов, применяющихся с целью терапии бактериального внебольничного синусита, составляют β-лактамы (β-лактамы) – наиболее широко представленная группа современных антибактериальных препаратов, включающая значительное число природных и полусинтетических соединений, характерной чертой каждого из которых является гетероциклическое β-лактаманное кольцо. Мишенью β-лактамам служат т. н. пенициллинсвязывающие белки – транспептидазы прокариотических клеток, обу-

Арлет® (ОАО «Синтез») – комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты. Действует бактерицидно, угнетает синтез бактериальной стенки. Клавулановая кислота обладает высокой тропностью к пенициллиназам, благодаря чему образует стабильный комплекс с ферментом, что предупреждает ферментативную деградацию амоксициллина под влиянием β-лактамаз. Препарат может назначаться и при инфекциях, резистентных к действию амоксициллина. Амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой активен в отношении аэробных грамположительных бактерий (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы), анаэробных грамположительных бактерий, аэробных грамотрицательных бактерий (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы), анаэробных грамотрицательных бактерий (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы). Арлет® выпускается в таблетках, содержащих амоксициллин (в форме тригидрата) 500 мг и клавулановую кислоту (в форме калиевой соли) 125 мг, и в таблетках, содержащих 875 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты. Применяется внутрь. Режим дозирования устанавливают индивидуально.



славляющие процесс поперечного сшивания гетерополимерных цепей пептидогликана, важнейшего структурного компонента клеточной стенки прокариот. Вследствие инактивации транспептидаз становится невозможной сборка полноценной клеточной стенки, и клетка лизируется под избыточным осмотическим давлением цитоплазмы.

В последние годы значительно увеличился процент высеваемости множественно-резистентных штаммов *S. pneumoniae*, которые характеризуются ко-резистентностью к препаратам макролидов, линкосамидам, тетрациклину и ко-тримоксазолу

Однако, несмотря на это, вырабатываемые микроорганизмами ферменты, разрушающие структуру β-лактамов антибиотиков, существенно ограничивают возможность использования данных препаратов.

Проблема устойчивости микробов, обусловленная продукцией β-лактамаз, решается посредством использования ингибиторов, таких как клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам, которые входят в состав т. н. ингибиторзащищенных β-лактамов антибактериальных препаратов.

Поэтому в настоящее время применяются комбинированные β-лактамы антибиотиков, содержащие помимо самого β-лактамоного препарата дополнительный компонент, основной функцией которого является ингибирование действия β-лактамаз микроорганизмов, разрушающих структуру β-лактамоного кольца и нивелирующих, таким образом, действие самого антибактериального препарата. Таким компонентом является, в частности, клавулановая кислота. Комбинация амоксициллина (полусинтетического аминопенициллина) и клавулановой кис-

лоты в виде комбинированного препарата амоксициллин/клавуланат является наиболее распространенным сочетанием β-лактамов и ингибиторов β-лактамаз, используемых в клинической практике, в т. ч. и в оториноларингологии.

Амоксициллина/клавуланат состоит из амоксициллина – классического представителя аминопенициллинов, обладающего широким спектром активности как в отношении грампозитивных, так и в отношении грамотригативных патогенов и клавулановой кислоты, защищающей его молекулу от действия ферментов β-лактамаз. Основные фармакокинетические параметры амоксициллина и клавулановой кислоты сходны. Пик плазменных концентраций достигается приблизительно через 1 ч после приема. Оба компонента характеризуются хорошим распределением в жидкости и тканях организма (в частности, амоксициллин создает высокие концентрации в слизистой оболочке параназальных синусов).

Амоксициллин и клавулановая кислота характеризуются низким связыванием с белками плазмы. Амоксициллин частично метаболизируется и выводится почками практически в неизменном виде путем тубулярной секреции и клубочковой фильтрации. Клавулановая кислота выводится путем клубочковой фильтрации, частично в виде метаболитов.

Важнейшим аспектом терапии острого синусита является достижение стойкой бактерицидной концентрации, приводящей к желаемой эрадикации возбудителя. Достижение такой концентрации основного действующего вещества обеспечивает прием взрослыми 500 мг 3 раза в сутки.

Хорошая переносимость, широкий спектр действия и защищенность от пенициллиназы позволяет рекомендовать препарат амоксициллина/клавуланат (Арлет) в качестве препарата выбора у пациентов с острым гнойным синуситом.



ЛИТЕРАТУРА

1. Дерюгина О.В., Чумаков Ф.И. Орбитальные и внутричерепные осложнения воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух у взрослых и детей. М.: МОНИКИ. С. 244-245.
2. Зубков М.Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей. *РМЖ*, 2009. 17. 2: 123–131.
3. Кондрашев П.А. Роль вирусобактериальных ассоциаций в этиологии острых синуситов. *Новости оториноларингологии и логопатологии*, 2002. 1(29): 74-76.
4. Крюков А.И., Шубин М.Н. Адекватная антибиотикотерапия острого и вялотекущего риносинусита. *Consilium medicum*, 2001. 3. 8: 358-361.
5. Воронкин В.Ф., Сергеев М.М., Перехода Д.Л. Орбитальные и внутричерепные осложнения воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Российская ринология*, 1998. 2: 37-38.
6. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А. Целесообразность и эффективность антибактериальной терапии в ЛОР-практике. *Вестник оториноларингологии*, 2006. 3: 27–30.
7. Пальчун В.Т., Устьянов Ю.А., Дмитриев Н.С. Параназальные синуситы. М.: Медицина, 1982. 152 с.
8. Пальчун В.Т., Кафарская Л.И., Полякова Т.С., Гуров А.В. Динамическое исследование антибиотикорезистентности микробного фона в оториноларингологическом отделении. *Вестник оториноларингологии*, 2004. 1: 53.
9. Пальчун В.Т., Кафарская Л.И., Гуров А.В. Проблема госпитальной инфекции в условиях ЛОР-стационара. *Вестник оториноларингологии*, 2005. 6: 4-9.
10. Строчунский Л.С. Состояние антибиотикорезистентности в России. *Клиническая фармакология*, 2000. 9, 2: 6-9.
11. Строчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии. *Consilium medicum*, 2001. 3. 8: 352-357.
12. Строчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боррес, 2002. 432 с.
13. Guttman B, Raya R, Kutter E. Basic Phage Biology, in *Bacteriophages: Biology and Applications*. Kutter E. and Sulakvelidze A., ed. CRP Press, 2005. FL. P. 29–66. Schappert S.M. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1996. *Vital Health Stat.* 13. 1998. 134. 1–37.
14. Van Cauwenberge PB, Vander Mijnsbrugge AM, Ingels KJ. The microbiology of acute and chronic sinusitis and otitis media: a review. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*, 1993. 250. Suppl. 1: 3–6.