

УДК [616.211+616.216]-002.1-085.281

Острый бактериальный риносинусит: современные подходы к диагностике и антибактериальной терапии в амбулаторных условиях

(По материалам рекомендаций Американской академии отоларингологии, хирургии головы и шеи, Американского общества ринологов, Американской академии аллергических заболеваний ЛОР-органов, 2000, Клинического консультативного комитета по синуситу у детей и взрослых, 2000, Американской академии педиатрии, 2001, Центров по контролю и профилактике заболеваний, США, 2001)

А.А. Тарасов¹, Е.И. Каманин¹, А.И. Крюков², Л.С. Страчунский³

¹ Кафедра оториноларингологии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск, Россия

² Московский научно-практический центр оториноларингологии, Москва, Россия

³ НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Острый риносинусит является одним из самых распространенных заболеваний ЛОР-органов и занимает 5-е место среди всех заболеваний по числу назначаемых антибиотиков. Однако до настоящего времени остается ряд проблем, связанных с антибактериальной терапией. Главные из них – избыточное назначение антибиотиков и назначение антибиотиков без учета их активности против основных возбудителей. В статье представлен обзор четырех рекомендаций по диагностике и лечению острого риносинусита, подготовленных американскими экспертами в 2000–2001 гг. Обращается внимание на дифференциальную диагностику вирус-

ного и бактериального риносинуситов, возможности различных методов дополнительной диагностики. Приводятся современные данные о резистентности бактериальных возбудителей, описываются антибактериальные препараты, применяемые для терапии острого риносинусита, и схемы их назначения. На основе доказательных данных анализируется обоснованность назначения другой медикаментозной терапии.

Ключевые слова: острый риносинусит, острая респираторная вирусная инфекция, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, антибиотикорезистентность, антибактериальная терапия.

Контактный адрес:
Александр Анатольевич Тарасов
214019, Смоленск, а/я 5
Факс: (0812) 61-12-94
Эл. почта: tarasov@antibiotic.ru

Acute Bacterial Rhinosinusitis: Current Approaches to the Diagnostic and Antibacterial Therapy in Outpatient Settings

(According to the guidelines of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, American Rhinologic Society, American Academy of Otolaryngic Allergy, 2000, Clinical Advisory Committee on Pediatric and Adult sinusitis, 2000, American Academy of Pediatrics, 2001, Centers for Disease Control and Prevention, 2001)

A.A. Tarasov¹, E.I. Kamanin¹, A.I. Kryukov², L.S. Stratchounski³

¹ Department of Otolaryngology, Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Otolaryngology, Moscow, Russia

³ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Acute rhinosinusitis is one of the most common disorders in otolaryngology and is on 5th place among all diseases based on the amount of all prescribed antimicrobials. But a number of problems in the antimicrobial therapy of this pathology still remain, among which the overuse of antibiotics and administration of antibiotics without taking into account the activity against the most common pathogens are the main. The review of four recent recommendations on diagnostic and therapy of acute rhinosinusitis is given in this article. The attention is focused on the differential diagnostic of viral

and bacterial rhinosinusitis, and the significance of different methods of diagnostic procedures. The current data on the antimicrobial resistance trends in common bacterial pathogens are given. Principles of choice of antimicrobials and therapeutic regimens are described. Validity of administration of non-antimicrobial therapy is analyzed on the basis of evidence-based data.

Key words: acute rhinosinusitis, acute respiratory viral infection, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, antimicrobial resistance, antimicrobial therapy.

Введение

Острый бактериальный риносинусит (ОБРС) занимает одно из первых мест среди заболеваний ЛОР-органов по обращаемости за медицинской помощью. В подавляющем большинстве случаев он является осложнением острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). В США взрослый человек в среднем переносит ОРВИ 2–3 раза в год, и в целом ежегодно регистрируется около 1 млрд случаев вирусных инфекций дыхательных путей. Приблизительно 0,5–2% случаев ОРВИ осложняются бактериальной инфекцией околоносовых синусов. Следовательно, около 20 млн человек в США ежегодно переносят ОБРС.

Основу лечения ОБРС составляет антибактериальная терапия, поэтому риносинусит занимает 5-е место среди всех заболеваний по числу назначаемых антибиотиков. Так, в США в 1992 г. 12% всех антибиотиков

были выписаны по поводу риносинусита.

Однако существует ряд проблем, связанных с антибактериальной терапией ОБРС. В о - п е р в ы х, это избыточное назначение антибиотиков вследствие гипердиагностики ОБРС. Часто пациентам с симптомами вирусной инфекции в течение всего нескольких дней ставится диагноз ОБРС. В этом случае антибиотики не только неэффективны против вирусов, но способствуют развитию и/или росту резистентности различных бактерий, в том числе и *Streptococcus pneumoniae*.

В о - в т о р ы х, это назначение антибиотиков без учета их активности против основных возбудителей ОБРС. Наглядный пример нерационального назначения антибиотиков: при первом обращении пациенту был назначен ко-тримоксазол, но, когда не улучшилось состояние – цефаклор и, наконец, когда снова не

было улучшения – гентамицин. Ни один из использованных антибиотиков не относится к препаратам выбора для эмпирической терапии заболеваний, вызванных *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, – основных возбудителей ОБРС.

В целях методической помощи врачам в правильной диагностике, разумном использовании дополнительных методов исследования, выборе адекватной антибактериальной терапии в последнее время создаются согласительные рекомендации по ведению пациентов с ОБРС. Как правило, подобные рекомендации вырабатываются широким кругом врачей различных специальностей, а также на основании результатов современных контролируемых исследований.

В данной статье представлен обзор рекомендаций по диагностике и лечению риносинусита, разработанных Американской академией отоларингологии, хи-

рургии головы и шеи, Американским обществом ринологов и Американской академией аллергических заболеваний ЛОР-органов (American Academy of Otolaryngic Allergy, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, American Rhinologic Society, 2000) [1], Клинического консультативного комитета по синуситу у детей и взрослых (Clinical Advisory Committee on Pediatric and Adult sinusitis, 2000) [2], Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics, 2001) [3], Центра по контролю и профилактике заболеваний, США (Centers for Disease Control and Prevention, 2001) [4].

Диагностика острого риносинусита

Клинические данные

Острые респираторные вирусные инфекции и вирусный риносинусит

Рассматривая вопросы дифференциальной диагностики ОБРС, американские эксперты выделяют два принципиальных положения.

1. Большинство случаев острого риносинусита, диагностированного в амбулаторных условиях, имеют вирусную этиологию.

К предрасполагающим факторам развития риносинусита относят: ОРВИ, аллергический и медикаментозный риниты, травму, инородные тела полости носа, анатомические ее особенности и др. (табл. 1). При этом происходят воспаление и отек слизистой оболочки полости носа, ведущие к обструкции выводных протоков околоносовых синусов. Под действием вирусов, кроме того, угнетается мукоцилиарная активность реснитчатого эпителия. Затрудненное дренирование синусов и сниженный мукоцилиар-

Таблица 1. **Предрасполагающие факторы развития риносинусита [2]**

Острые респираторные вирусные инфекции
Аллергический ринит
Медикаментозный ринит
Инфекции зубочелюстной системы
Анатомические особенности полости носа (искривление носовой перегородки, гипертрофия носовых раковин и т. п.)
Медицинские манипуляции (назотрахеальная интубация, носопищеводный зонд, тампонада носа)
Гормональные изменения (ринит беременной)
Купание, ныряние
Неблагоприятные факторы внешней среды (табачный дым, загрязненная атмосфера и т. п.)
Иммунодефицитные состояния
Хронические заболевания (муковисцидоз, диабет, синдромы Картагенера, Янга, бронхиальная астма)

ный транспорт приводят к застою секрета, понижению рН и оксигенации синусов и создают благоприятную среду для роста бактерий.

Несмотря на большое количество предрасполагающих факторов, наиболее частыми состояниями, предшествующими развитию ОБРС и соответственно имеющими наибольшее значение в практике, являются ОРВИ.

В среднем взрослый человек болеет ОРВИ 2–3 раза в год. Около 50% ОРВИ вызываются риновирусами. Другими возбудителями могут быть коронавирусы, вирусы гриппа А и В, парагриппа, респираторно-синтициальный вирус, адено- и энтеровирусы. Рино- и коронавирусы не вызывают больших повреждений эпителиальных клеток в отличие от вирусов гриппа и аденовирусов. Большинство этих инфекций имеет сезонный характер и чаще встречаются ранней весной и ранней осенью.

По эпидемиологическим данным, в США за медицинской помощью обращается только около 15% пациентов с ОРВИ. Бактериальная инфекция околоносовых синусов присоединяется в 0,5–2% случаев ОРВИ [5, 6]. Даже если предположить, что часто-

та бактериальных осложнений составляет 2% и что все пациенты с бактериальным риносинуситом обращаются за медицинской помощью, то все равно доля пациентов с ОБРС среди всех обратившихся за помощью по поводу острых респираторных симптомов не превысит 13%. Однако, по врачебным записям, соотношение числа больных с диагнозами ОРВИ и ОБРС составляет приблизительно 1:1. На этом основании эксперты делают вывод, что врачи часто ошибочно диагностируют ОРВИ как ОБРС.

2. Дифференциальная диагностика бактериального и вирусного риносинуситов на основании клинических данных затруднительна.

Во всех четырех рекомендациях указывается на сходность клинической картины острого вирусного и бактериального риносинуситов. Основным дифференциальным признаком признается длительность болезни.

О присоединении бактериальной инфекции необходимо думать, если у пациентов с ОРВИ существенно не снизилась выраженность симптомов после 7–10 дней симптоматического лечения или если симптомы прогрессивно ухудшаются.

Типичными проявлениями ОРВИ являются различные комбинации следующих симптомов: чиханье, ринорея, заложенность носа, гипосмия/аносмия, чувство тяжести в лице, заложенности ушей, боль в горле, кашель, миалгия, повышение температуры тела (табл. 2).

Одновременно часто воспаляется слизистая оболочка околоносовых синусов. Так, Т. Puhakka и соавт. [7] зарегистрировали у 39% молодых людей с типичной ОРВИ изменения слизистой оболочки на рентгенограмме околоносовых синусов на 7-й день болезни, а J.M.Jr. Gwaltney и соавт. [8] у 87% пациентов выявили изменения при компьютерной томографии (КТ) синусов.

Клиническая картина ОБРС во многом сходна с вирусным риносинуситом. Пациенты могут предъявлять жалобы на гнойные выделения из носа или затекание их в глотку, заложенность носа, боль/чувство давления в лице, иногда с иррадиацией в зубы/уши, болезненность при пальпации околоносовых синусов, ухудшение обоняния, кашель, повышение температуры тела, недомогание (табл. 2). При передней риноскопии в обоих случаях выявляются гиперемия, отек слизистой оболочки, различные выделения.

Цвет и характер выделений из носа не являются достоверными критериями бактериальной инфекции, так как и при ОРВИ через несколько дней от начала заболевания выделения из носа могут становиться слизисто-гнойными за счет присоединения нейтрофилов.

Учитывая схожесть клинической картины и отсутствие четких диагностических критериев, нет ничего удивительного в гипердиагностике ОБРС. По мнению специалистов, диагноз ОБРС соответствует действи-

тельности только в 40–50% случаев. Часто при ОРВИ и врачи, и пациенты считают, что исчезновение симптомов происходит слишком медленно, поэтому необходимо назначить антибиотик.

Однако J.M. Gwaltney и соавт. [9] показали, что симптомы ОРВИ могут продолжаться от 1 до 33 дней и исчезать в разные сроки. Так, повышенная температура тела, миалгия, боль в горле, чиханье имеют тенденцию к значительному уменьшению после 5 дней. В то же время ринорея и кашель могут сохраняться в течение 2–3 нед. Только у 25% пациентов длительность симптомов превышает 14 дней, большинство же чувствуют себя здоровыми или почти здоровыми через 7–10 дней от начала проявлений ОРВИ.

Признаки бактериальной инфекции околоносовых синусов при КТ (уровень жидкости или полное затемнение синуса) выявлены у 80% амбулаторных пациентов с симптомами риносинусита длительностью более 7 дней и

только у 20% – с длительностью болезни менее 7 дней [10]. В то же время у 70% пациентов без характерных изменений при КТ длительность болезни также превышала 7 дней. Исходя из этого делается вывод, что длительность симптомов риносинусита 7 дней и более является признаком присоединения бактериальной инфекции средней чувствительности и низкой специфичности.

Исключая длительность болезни, могут ли другие симптомы помочь в дифференциальной диагностике вирусного и бактериального риносинуситов? Отвечая на этот вопрос, в рекомендациях Центра по контролю и профилактике заболеваний США анализируются результаты 7 исследований ОБРС [10–16]. Отмечается, что, к сожалению, во всех работах использовались разные и не всегда совершенные критерии отбора пациентов, ни в одном не использовался «золотой» стандарт диагностики ОБРС – высокая плотность бактерий ($\geq 10^5$ КОЕ/мл) в содер-

Таблица 2. Сравнительная оценка симптомов ОРВИ и ОБРС

Симптом	ОРВИ	ОБРС
Заложенность носа	+++	+++
Чиханье	+++	–
Боль в горле	+++	–
Миалгия	+++	–
Серозные или слизистые выделения из носа	+++	+
Гнойные выделения из носа и/или в ротоглотку	+	+++
Чувство тяжести/давления в лице	+	+++
Боль в лице с иррадиацией в зубы/уши	–	+++
Болезненность при пальпации околоносовых синусов	–	++
Гипосмия/аносмия	++	++
Повышение температуры тела	++	++
Головная боль	++	+++
Кашель	++	+
Недомогание	+++	+++

Примечание: (–) – не характерно, (+) – встречается редко, (++) – встречается часто, (+++) – характерно.

Таблица 3. Активность различных антибиотиков против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [1]

Антибиотик	<i>S. pneumoniae</i>			<i>H. influenzae</i>	
	Пенициллиночувствительный	Умеренно резистентный	Резистентный	β -Лактамазо (-)	β -Лактамазо (+)
β-Лактамы:					
амоксциллин	√	√	√	√	
амоксциллин/ клавуланат	√	√	√	√	√
цефаклор	√				
цефуросим	√	√		√	√
цефподоксим	√	√		√	√
цефиксим	√			√	√
Макролиды:					
азитромицин	√	±		±	±
klarитромицин	√	±		±	±
эритромицин	√	±			
Линкосамиды:					
клиндамицин	√				
Тетрациклины:					
доксциклин	√				
Фторхинолоны:					
левофлоксацин	√	√	√	√	√
моксифлоксацин	√	√	√	√	√

Примечание: √ – хорошая активность, (±) – слабая активность.

жимом околоносовых синусов, полученном при их пункции. Не было выявлено ни одного признака или симптома, который бы один достоверно предсказывал наличие бактериальной инфекции, хотя сочетание нескольких признаков имеют достаточно высокую диагностическую ценность.

Так, гнойные выделения из носа, боль в лице или верхних зубах, особенно односторонняя, односторонняя болезненность при пальпации максиллярных синусов и ухудшение симптомов после первоначального улучшения с высокой вероятностью говорят о бактериальной инфекции.

В то время как чувство тяжести во всем лице, затекание отделяемого в глотку, головная боль и кашель мало помогают в дифференциальной диагностике острого бактериального и затя-

нувшегося вирусного риносинусита.

Дополнительные методы исследования

«Золотой» стандарт диагностики ОБРС – пункция околоносовых синусов. Но вследствие своей инвазивности и потенциальной болезненности американские эксперты считают данный метод неприемлемым в качестве рутинной манипуляции в амбулаторной практике.

Из дополнительных методов исследования при остром риносинусите используются диафаноскопия, ультразвуковое исследование, рентгенография, КТ, ядерно-магнитный резонанс. Диагностическая ценность данных методов различна.

Диафаноскопия. Для ее выполнения требуются полностью затемненное помещение и источ-

ник света высокой мощности. Дает возможность выявить изменения в максиллярных и лобных синусах в 60 и 90% случаев соответственно, но не позволяет дифференцировать вирусную и бактериальную инфекции.

Область применения *ультразвукового исследования* ограничена максиллярными синусами, дает минимум информации о лобных и решетчатых синусах. Чувствительность метода (около 73%) не позволяет дифференцировать вирусный и бактериальный риносинуситы.

Рентгенография околоносовых синусов – наиболее частый метод дополнительной диагностики. При наличии изменений на рентгенограммах он обладает средней чувствительностью (76%) и специфичностью (79%) по сравнению с пункцией синуса [17]. Диагностическая ценность различ-

Таблица 4. Сравнительная характеристика антибиотиков, применяемых при лечении риносинусита [2]

Антибиотик	Преимущества	Недостатки
Амоксициллин	Наиболее активен, среди β -лактамов, против АРП Хорошая переносимость Недорогой Большой опыт клинического применения	Неэффективен против β -лактамазопродуцирующих возбудителей
Амоксициллин / клавуланат	Не разрушается β -лактамазами Активен против аэробов и анаэробов Принимается 2–3 раза в день	Чаще вызывает диарею и псевдомембранозный колит Не имеет преимуществ перед амоксициллином при лечении заболеваний, вызванных АРП Высокая стоимость
Цефуроксим аксетил	Достаточно широкий спектр активности, включающий β -лактамаз (+) <i>H. influenzae</i> Хорошая переносимость Принимается 2 раза в день	Менее активен, чем амоксициллин, против АРП Суспензия обладает горьким вкусом Высокая стоимость
Цефиксим	Высокая активность против <i>H. influenzae</i> Хорошая переносимость	Недостаточная активность против <i>S. pneumoniae</i>
Цефаклор	Хорошая переносимость	Недостаточная активность против <i>S. pneumoniae</i> и <i>H. influenzae</i>
Эритромицин	Активен против чувствительных пневмококков Может назначаться пациентам с гиперчувствительностью к пенициллинам и цефалоспорином	Неактивен против <i>H. influenzae</i> Высокая частота нежелательных реакций Принимается 4 раза в день
Азитромицин	Может назначаться пациентам с гиперчувствительностью к пенициллинам и цефалоспорином Длительный период полувыведения позволяет использовать короткие курсы лечения Принимается 1 раз в день	Слабее, чем β -лактамы, действует на <i>S. pneumoniae</i> Активность против <i>H. influenzae</i> дискутабельна
Кларитромицин	Может назначаться пациентам с гиперчувствительностью к пенициллинам и цефалоспорином Вызывает меньшее число нежелательных реакций, чем эритромицин Принимается 2 раз в день	Слабее, чем β -лактамы, действует на <i>S. pneumoniae</i> Активность против <i>H. influenzae</i> дискутабельна Металлический привкус после приема
Киндамицин	Хорошая активность против <i>S. pneumoniae</i> и анаэробов	Часто вызывает нежелательные реакции желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота, псевдомембранозный колит) Неактивен против <i>H. influenzae</i> и <i>M. catarrhalis</i>
Доксициклин	Активен против пенициллиночувствительных пневмококков и моракселлы Недорогой	Слабо действует на пенициллинорезистентных пневмококков и гемофильную палочку. Не применяется у детей младше 8 лет
Левифлоксацин, моксифлоксацин	Широкий спектр активности, включающий основных возбудителей риносинусита Низкая резистентность возбудителей Принимается 1 раз в день	Не применяются у пациентов моложе 18 лет
Ко-тримоксазол	Может назначаться пациентам с гиперчувствительностью к пенициллинам и цефалоспорином Хорошая активность против основных возбудителей риносинусита Принимается 2 раза в день Недорогой	Высокий уровень резистентности <i>S. pneumoniae</i> и <i>H. influenzae</i> Может вызывать тяжелые нежелательные реакции (синдромы Стивенса – Джонсона и Лайелла)

ных изменений в предсказании присутствия гнойного секрета в синусах изучена в нескольких исследованиях [18–23].

Наибольшей специфичностью обладают полное затемнение си-

нуса – около 85% (76–91%) и наличие уровня жидкости в синусе – около 80% (71–87%). Утолщение слизистой оболочки имеет низкую специфичность (40–50%), сравнимую с тща-

тельной клинической оценкой пациента.

Отсутствие изменений на рентгенограмме обладает чувствительностью порядка 90% и с большой долей вероятности поз-

Таблица 5. Дозы и режимы приема пероральных антибиотиков при лечении острого бактериального риносинусита

Препараты	Режим дозирования внутрь		Связь с приемом пищи
	у взрослых, г	у детей, мг/кг/сут	
Выбора:			
амоксциллин	0,5, 3 раза в сутки	40 в 3 приема	Независимо от еды
амоксциллина/клавуланат	0,675, 3 раза в сутки	50 в 3 приема	Во время еды
цефуроксим аксетил	0,25, 2 раза в сутки	30 в 2 приема	Во время еды
Альтернативные:			
левофлоксацин	0,5, 1 раза в сутки	–	Независимо от еды
моксифлоксацин	0,4, 1 раза в сутки	–	Независимо от еды
При аллергии к β-лактамам:			
азитромицин	0,5, 1 раза в сутки, 3 дня	10 в 1 прием, 3 дня	За 1 ч до еды
кларитромицин	0,5, 2 раза в сутки	15 в 2 приема	Независимо от еды
клиндамицин	0,15, 4 раза в сутки	20 в 3 приема	За 1–2 ч до еды, запивать большим количеством воды

Примечание: левофлоксацин, моксифлоксацин не рекомендуется принимать одновременно с препаратами железа, комплексными витаминными препаратами, содержащими железо и/или цинк, антацидами, содержащими магний, алюминий или кальций.

воляет исключить бактериальный риносинусит.

КТ и ядерно-магнитный резонанс – наиболее точные методы дополнительной диагностики, позволяющие детально увидеть изменения в околоносовых синусах. Но они требуют специального оборудования, дорогостоящие и создают высокую лучевую нагрузку на пациента.

Анализируя преимущества и недостатки дополнительных методов, американские эксперты приходят к выводу, что *при простых неосложненных случаях риносинусита нет необходимости применять диафаноскопию, ультразвуковое исследование или рентгенографию, и диагноз должен ставиться на основании клинической картины.*

КТ и ядерно-магнитный резонанс должны применяться только в случаях тяжелого течения болезни и подозрений на осложнения.

Микробная этиология острого бактериального риносинусита

Основные возбудители

Наиболее частыми возбудителями ОБРС являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.

Обзор различных исследований показывает, что частота встречаемости этих возбудителей остается относительно постоянной в последние десятилетия и составляет приблизительно 20–43% для *S. pneumoniae*, 22–35% – для *H. influenzae*, 2–10% – для *M. catarrhalis*. Стрептококки, анаэробы, *Staphylococcus aureus* встречаются в небольшом числе случаев.

S. pneumoniae

S. pneumoniae – грамположительный факультативный анаэроб, относится к α -гемолитическим стрептококкам. Для его выделения из биологического материала необходимы сложные питательные среды, содержащие кровь или сыворотку, и инкубация в атмосфере с повышенным содержанием CO₂.

Отличительные признаки пневмококка – задержка роста оптохином и аутолиз в присутствии солей желчи. Пневмококки обычно покрыты капсулой из полисахаридов, на основании которых проводится серологическая классификация.

Выделяют более 90 серотипов пневмококков, объединенных в более чем 42 серогруппы. Колонизация носоглотки различными серотипами пневмококка наступает сразу после рождения ребенка, причем носительство отдельного штамма может продолжаться от 1 до 12 мес.

Из-за частых генетических комбинаций происходит быстрая смена колонизирующих штаммов. Установлено, что около 2/3 детей и 1/3 взрослых являются носителями пневмококков. Эта частота увеличивается в периоды сезонов ОРВИ.

H. influenzae

Род *Haemophilus* – факультативные анаэробы в виде мелких полиморфных грамтрицательных палочек. Для роста большинства из них необходимы атмосфера, обогащенная CO₂, и

X- и V-ростовые факторы, содержащиеся в гемолизированной крови (шоколадный агар).

Штаммы *H. influenzae* подразделяются на некапсулированные и капсулированные, последние в свою очередь делятся на 6 серотипов (серотипы *a-f*). Инфекции верхних дыхательных путей (отиты, синуситы, обострение хронического бронхита) обычно вызывают некапсулированные штаммы.

M. catarrhalis

Это аэробные грамотрицательные кокки, растущие на простых средах без добавления крови или сыворотки. *M. catarrhalis*, как и *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, колонизирует носоглотку в раннем детском возрасте, и к 2 годам около 78% детей становятся бактерионосителями.

Резистентность основных возбудителей ОБРС к антибиотикам

Основной метод изучения чувствительности микроорганизмов – определение *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) антибиотиков для соответствующих бактерий.

По величине МПК пенициллина пневмококки можно разделить на *три* группы:

- 1) чувствительные – МПК $\leq 0,06$ мг/л;
- 2) умеренно резистентные – МПК 0,12–1 мг/л;
- 3) резистентные – МПК ≥ 2 мг/л.

Часто две последние группы объединяют одним термином – «пенициллинорезистентные» пневмококки. Если *S. pneumoniae* не чувствителен к 3 или более классам антибиотиков, то такие штаммы считаются полирезистентными или антибиотикорезистентными пневмококками (АРП).

В последние десятилетия вызывает тревогу нарастание резистентности *S. pneumoniae* к анти-

биотикам. В США (1998) 16,1 и 28,6% штаммов, выделенных у амбулаторных пациентов с заболеваниями дыхательных путей, были соответственно умеренно резистентными или резистентными к пенициллину. Пневмококки, резистентные к макролидам, клиндамицину, ко-тримоксазолу и доксициклину, составляли 32,5, 10,8, 43,2% и 21,7% соответственно [24].

Характерно, как и для пневмококка, нарастание резистентности *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Основной механизм развития резистентности у этих микроорганизмов – выработка β -лактамаз. В США около 40% штаммов *H. influenzae* являются β -лактамазпродуцирующими. Доступные в настоящее время макролиды (за исключением азитромицина и кларитромицина) обладают природной низкой активностью против *H. influenzae*. К ко-тримоксазолу резистентны 24% штаммов. В то же время сохраняют высокую активность амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефподоксим и фторхинолоны [24].

В настоящее время около 98% штаммов *M. catarrhalis* продуцируют β -лактамазы, более 90% резистентны к ко-тримоксазолу. В то же время сохраняется высокая чувствительность к амоксициллину/клавуланату, цефиксиму, фторхинолонам и макролидам [24].

Антибиотикотерапия и резистентность бактерий

Широкое применение антибиотиков способствует появлению и распространению резистентных микроорганизмов. Так, носительство резистентных штаммов *S. pneumoniae* связано как с недавним приемом пациентом антибиотиков, так и с проживанием в районе с высоким уровнем их потребления.

A. Nissinen и соавт. [25] установили, что одновременно с ростом использования цефалоспоринов увеличивается количество β -лактамазпродуцирующих штаммов *M. catarrhalis*. В Финляндии статистически значимо резистентность снизилась после уменьшения использования макролидов в течение 2 лет [26]. Эти данные подтверждают необходимость продуманного назначения antimicrobных препаратов.

Антибактериальная терапия

Во всех четырех рекомендациях указывается, что антибиотики следует назначать для лечения только ОБРС, поскольку они не влияют на исход заболевания в случае вирусного риносинусита. Учитывая принципиальные различия в подходах к терапии легких, среднетяжелых и тяжелых форм болезни (в частности, терапия тяжелых форм с первого дня лечения требует хирургических манипуляций), данные рекомендации касаются только легкого и среднетяжелого течения.

Целями антибактериальной терапии ОБРС являются:

- восстановление стерильности синуса и нормализация состояния слизистой оболочки;
- предотвращение развития осложнений;
- предотвращение перехода болезни в хроническую форму.

Группы антибиотиков

С учетом спектра основных возбудителей заболевания группы антибиотиков, применяемых для лечения ОБРС, включают: β -лактамы, макролиды, линкосамиды, тетрациклины, фторхинолоны и ко-тримоксазол (табл. 3, 4).

β -Лактамы включают широкий круг антибиотиков с различным спектром активности. Связываясь с белками клеточной

стенки, они нарушают ее синтез и подавляют рост бактерий.

β -Лактамы для перорального применения делятся на пенициллины и цефалоспорины. По сравнению с пенициллинами цефалоспорины обладают расширенным спектром антимикробной активности, улучшенной фармакокинетикой и способностью противостоять действию β -лактамаз.

Амоксициллин – производное ампициллина со сходным спектром активности, но улучшенной фармакокинетикой при приеме внутрь. Амоксициллин хорошо переносится и редко вызывает нежелательные реакции. Его активность ограничена способностью разрушаться β -лактамазами, которые могут вырабатывать некоторые штаммы *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, стафилококки и грамотрицательные анаэробы полости рта.

Благодаря высокой активности и хорошей биодоступности амоксициллин является наиболее предпочтительным из всех пероральных β -лактамов препаратом для терапии пневмококкового синусита. Обычная доза амоксициллина – 1,5–1,75 г/сут для взрослых и 40–45 мг/кг/сут для детей, хотя для преодоления резистентности *S. pneumoniae* может потребоваться доза, превышающая в 2–3 раза обычную.

Амоксициллин обладает хорошей активностью против штаммов *H. influenzae*, не продуцирующих β -лактамазы. В то же время он менее активен в отношении этого микроорганизма, чем цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефподоксим проксетил). Назначение высоких доз амоксициллина помогает решить эту проблему. В то же время амоксициллин неэффективен против β -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*.

Амоксициллин/клавуланат. Учитывая, что резистентность

пневмококков не связана с выработкой β -лактамаз, добавление клавулановой кислоты к амоксициллину не повышает его активность против пенициллинорезистентных штаммов. Однако клавуланат восстанавливает активность амоксициллина против β -лактамазопродуцирующих штаммов гемофильной палочки, моракселлы, стафилококков (за исключением метициллинорезистентных) и анаэробов полости рта. Вследствие этого амоксициллин/клавуланат является одним из ведущих препаратов в терапии ОБРС.

Цефуроксим аксетил обладает широким спектром активности, высокой эффективностью и низкой частотой развития нежелательных реакций. В то же время он слабо действует на пенициллинорезистентные пневмококки, но сохраняет активность против умеренно резистентных к пенициллину штаммов. Активен против большинства штаммов *H. influenzae*.

Цефаклор слабо действует на *H. influenzae*, умеренно активен против пенициллиночувствительных пневмококков и не действует на пенициллинорезистентные штаммы *S. pneumoniae*.

Цефиксим обладает высокой активностью против гемофильной палочки, слабо действует на грамположительные бактерии, включая *S. pneumoniae*.

Макролиды (*эритромицин, кларитромицин, азитромицин*). Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка микробной клетки. Все макролиды обладают достаточно высокой активностью против макролидочувствительных пневмококков. Однако в связи с возрастающей резистентностью *S. pneumoniae* к макролидам в некоторых случаях терапия оказывается неэффективной.

Хотя кларитромицин и азит-

ромицин более активны по отношению к *H. influenzae*, чем эритромицин, последние исследования показывают, что в целом их активность против гемофильной палочки недостаточна.

Все макролиды активны против *M. catarrhalis*.

Линкосамиды (*линкомицин, клиндамицин*), как и макролиды, нарушают синтез белка рибосомами бактерий. Используются для лечения инфекций вызванных анаэробами и чувствительными грам(+) аэробами. Однако эти препараты неактивны против *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

Тетрациклины (*доксциклин*) обладают достаточно хорошей активностью против пенициллиночувствительных пневмококков и моракселл, но слабо действуют на гемофильную палочку.

Фторхинолоны (*левофлоксацин, моксифлоксацин*) вызывают бактерицидный эффект, нарушая биосинтез ДНК. Новые (респираторные) фторхинолоны обладают высокой активностью не только в отношении к *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, но и (в отличие от ципрофлоксацина) против *S. pneumoniae*, включая пенициллинорезистентные штаммы. Назначаются 1 раз в сутки.

Несмотря на высокую активность против основных возбудителей ОБРС, новые фторхинолоны во всех рекомендациях рассматриваются как препараты второго ряда. Они должны назначаться пациентам с аллергией на другие группы антибиотиков или при рецидивирующем тяжелом осложненном течении ОБРС. Противопоказаны в детском возрасте.

Ко-тримоксазол. Большое количество штаммов пневмококка и гемофильной палочки резистентны к ко-тримоксазолу, а моракселла обладает природной резистентностью. Поэтому данный

препарат не рекомендуют при ОБРС.

Выбор антибиотика для терапии ОБРС

Выбирать антибиотик для лечения ОБРС следует с учетом нескольких факторов:

– степени тяжести болезни и скорости развития основных симптомов;

– антибактериальной терапии в предшествующие 4–6 нед;

– эффективности назначенной терапии в первые 3 сут.

Термины «риносинусит легкого и среднетяжелого течения» отражают, с одной стороны, степень дискомфорта пациента во время заболевания, а с другой, большую или меньшую вероятность неэффективности лечения. В то же время тяжесть течения болезни не зависит от присутствия или отсутствия антибиотикорезистентности у возбудителя инфекции.

Главным фактором, связанным с возможным наличием резистентных штаммов бактерий, является предшествующая антибактериальная терапия. Исходя из этого при назначении лечения врач должен учитывать, принимал ли пациент какие-либо антибиотики в предшествующие 4–6 нед.

При отсутствии улучшения в первые 72 ч от начала лечения можно с большой долей уверенности говорить, что назначенный антибиотик неэффективен. Поэтому желательно проводить осмотр пациента, а при необходимости – коррекцию терапии на 3–4-е сутки от начала лечения.

Анализ результатов различных клинических исследований, при котором учитывались такие факторы, как частота выделения возбудителей ОБРС, частота самовыздоровления и микробиологическая эффективность антибиотиков *in vitro*, позволил состав-

вить шкалу предположительной эффективности антибиотиков при лечении острого риносинусита [1]. Согласно этой шкале эффективность лечения новыми фторхинолонами (левофлоксацином, моксифлоксацином) и амоксициллином/клавуланатом будет более 90%; амоксициллином (высокие дозы), цеффиксимом (если заболевание вызвано *H. influenzae* или *M. catarrhalis*), цефуроскимом аксетилом – 80–90%, линкосамидами, если заболевание вызвано грам(+) микрофлорой, доксициклином, макролидами (азитромицином, кларитромицином, эритромицином) – 70–80% и цефаклором – 50–60%. Частота самовыздоровления при остром риносинусите достигает 46,6% [1].

Исходя из сказанного для начальной терапии острого риносинусита легкой степени тяжести у пациентов, не получавших антибиотиков в предшествующие 4–6 нед, рекомендуются амоксициллин (в дозе от 1,5 до 3,5 г/сут в регионах с относительно высокой частотой резистентности пневмококков к пенициллину), амоксициллин/клавуланат или цефуроским аксетил. Хотя доксициклин, азитромицин, кларитромицин, эритромицин и котримоксазол могут быть альтернативой у пациентов с гиперчувствительностью к пенициллинам, терапия может оказаться неэффективной в 20–25% случаев.

При легком течении у пациентов, получавших антибиотики в предшествующие 4–6 нед, и при среднетяжелом течении начинать терапию следует с амоксициллина/клавуланата, амоксициллина (3–3,5 г/сут) или цефуроскима аксетила. Левофлоксацин и моксифлоксацин рекомендуются больным с гиперчувствительностью к пенициллинам.

У пациентов со среднетяжелым течением, получавшим ра-

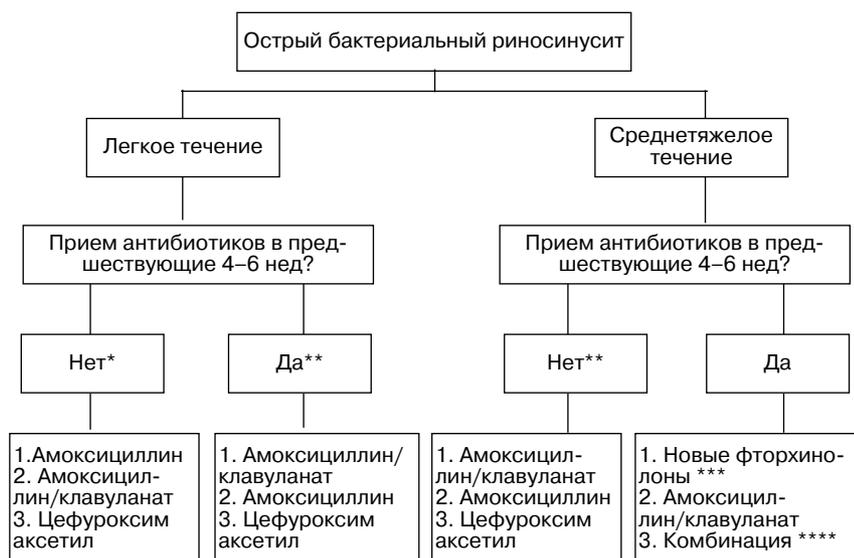
нее антибиотики, рекомендуется начинать лечение с амоксициллина/клавуланата, левофлоксацина, моксифлоксацина. Возможно применение комбинации амоксициллина или клиндамицина, действующих на грам(+) микрофлору, и цефиксима, активного против грам(–) микрофлоры (см. рисунок). Однако, по нашему мнению, применение такой комбинации недостаточно обоснованно и ее эффективность не подтверждена результатами рандомизированных клинических исследований.

В случае назначения эффективного антибиотика и сохранения симптоматики часто необходимо провести дополнительное исследование больного (КТ, фиброскопия полости носа, пункция околоносовых синусов с микробиологическим исследованием).

Антибактериальная терапия у детей строится по тем же принципам, что и у взрослых. Необходимо также учитывать тяжесть заболевания, предшествующий (в течение 6 нед) прием антибиотиков и эффективность терапии в первые 3 сут. Кроме того, всегда надо обращать внимание на возраст пациента и посещение организованных детских коллективов (у детей младше 2 лет и детей, посещающих детские сады или ясли, больше вероятность наличия резистентных возбудителей).

Препаратами выбора являются амоксициллин, амоксициллин/клавуланат или цефуроским аксетил. При аллергии на β -лактамы рекомендуются макролиды (азитромицин, кларитромицин) или (при доказанной пневмококковой этиологии) клиндамицин. Фторхинолоны противопоказаны в детском возрасте. Доксициклин может назначаться детям старше 8 лет.

Дозы и режим дозирования



* У пациентов с гиперчувствительностью к пенициллинам рекомендуются доксициклин, азитромицин, кларитромицин, эритромицин или ко-тримоксазол.

** Препаратами выбора являются β -лактамы. У пациентов с гиперчувствительностью к β -лактамам рекомендуются левофлоксацин, моксифлоксацин.

*** Левофлоксацин, моксифлоксацин.

**** Амоксициллин или клиндамицин на грам(+) микрофлору и цефиксим на грам(-) микрофлору.

Выбор антибиотика для лечения острого бактериального риносинусита [1].

препаратов, рекомендованных для терапии ОБРС, представлены в табл. 5.

Дополнительная медикаментозная терапия

Основная цель дополнительной терапии риносинусита – облегчить симптомы болезни. Она включает назначение *деконгестантов* – местных или системных противоотечных средств, антигистаминных препаратов, муколитиков, местных кортикостероидов, анальгетиков, промывание полости носа солевыми растворами (физиологический или гипертонический). Целесообразность назначения некоторых из этих препаратов дискуссионна.

Местные деконгестанты (ксилометазолин, оксиметазолин и т. д.), воздействуя на α -адренергические рецепторы слизистой оболочки полости носа, уменьшают ее отек и улучшают таким

образом носовое дыхание. Одновременно улучшается дренирование околоносовых синусов. Из-за возможности развития медикаментозного ринита данные препараты не рекомендуются применять более 3–5 дней.

Системные деконгестанты (псевдоэфедрин, фенилпропаноламин гидрохлорид) также могут уменьшать отек слизистой оболочки носа. Но из-за нежелательных эффектов, в частности из-за частого развития бессонницы и повышения артериального давления, они не находят широкого применения при ОБРС.

В настоящее время нет данных, подтверждающих пользу от приема антигистаминных препаратов при лечении ОБРС у пациентов без аллергии. Только в одном проспективном рандомизированном исследовании у детей с ОБРС сравнивали эффективность антигистаминного препа-

рата и плацебо в дополнение к амоксициллину [27].

В этом исследовании дополнительная терапия включала оксиметазолин интраназально и деконгестант–антигистаминный сироп (бромфенирамин и фенилпропаноламин) перорально. Различий в клинических и рентгенологических исходах между группами не зафиксировано.

Кроме того, антигистаминные препараты могут вызывать сухость слизистой оболочки полости носа и околоносовых синусов и ухудшать таким образом мукоциллиарный клиренс. Американские эксперты не рекомендуют антигистаминные препараты в качестве дополнительной терапии при остром риносинусите.

Мало данных о действии интраназальных кортикостероидов при остром риносинусите. По данным I.V. Barlan и соавт. [28], интраназальный спрей будесонида в дополнение к антибиотику давал средний эффект на симптомы только на второй неделе лечения. В двойном слепом рандомизированном исследовании E.O. Meltzer и соавт. [29] преимущество флунизолида в дополнение к антибактериальной терапии было незначительным и имело минимальное клиническое значение. В то же время в двойном слепом рандомизированном исследовании R.J. Dolog и соавт. [30] установили статистически достоверную эффективность интраназального спрея флутиказона в дополнение к антибактериальной терапии при остром рецидивирующем или обострении хронического риносинусита.

В целом мало причин ожидать существенного эффекта от интраназальных стероидов при ОБРС, когда имеется улучшение от антибактериальной терапии на 3–4-й день лечения.

Так как многие пациенты с ОБРС жалуются на головные и

лицевые боли, то при необходимости оправданно применение анальгетиков.

Пока нет публикаций об исследовании эффективности муколитиков, солевых капель или спреев. Теоретически они могут быть полезны для предотвращения образования корок и разжижения густого секрета. Кроме того, физиологический раствор может действовать как мягкий вазоконстриктор.

Заключение

Практические клинические рекомендации основаны на дока-

занных фактах диагностики и лечения риносинусита. Они акцентируют внимание на клинической диагностике, рациональном использовании дополнительных методов исследования, стратегии выбора терапии. Главная их цель – довести до широкого круга врачей в относительно сжатом виде результаты большого количества современных контролируемых исследований.

Необходимо отметить, что, хотя представленные рекомендации подготовлены разными коллективами авторов, основные положения в них совпадают, и нет

вопросов, в которых бы были принципиальные противоречия. В то же время рекомендации не являются абсолютным указанием к действию, они всегда должны соотноситься с местными условиями и опытом врача.

С течением времени, по мере изменения эпидемиологии резистентности микроорганизмов, появления новых антибиотиков и методик диагностики и лечения они, несомненно, будут пересматриваться и дополняться.

Литература

1. Sinus and Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2000; 123:S1-S32.
2. Brook I, Gooch III W.M., Jenkins S.G., et al. Medical management of acute bacterial sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:S1-S20.
3. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics* 2001;108:798-808.
4. Hickner J.M., Bartlett J.G., Besser R.E., et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001;134:498-505.
5. McIsaac W.J., Levin N., Goel V. Visits by adults to family physicians for the common cold. *J Fam Pract* 1998;47:366-9.
6. Gwaltney J.M. Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996;23:1209-23.
7. Puhakka T., Makela M.J., Alanen A., et al. Sinusitis in the common cold. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:403-8.
8. Gwaltney J.M. Jr., Phillips C.D., Miller R.D., et al. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994;330:25-30.
9. Gwaltney J.M. Jr., Hendley J.O., Simon G., et al. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response. *JAMA* 1967;202:494-500.
10. Lindbaek M., Hjortdahl P., Johnsen U.L. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med* 1996;28:183-8.
11. Hansen J.G., Schmidt H., Rosborg J., et al. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ* 1995;311:233-6.
12. Berg O., Carefelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol* 1988;105:343-9.
13. Williams J.W. Jr., Simel D.L., Roberts L., et al. Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med* 1992;117:705-10.
14. Van Duijn N.P., Brouwer H.J., Lamberts H. Use of symptoms and signs to diagnose maxillary sinusitis in general practice: comparison with ultrasonography. *BMJ* 1992; 305:684-7.
15. Van Buchem L., Peeters M., Beaumont J., et al. Acute maxillary sinusitis in general practice: the relation between clinical picture and objective findings. *Eur J General Pract* 1995;1:155-60.
16. Axelsson A., Runze U. Symptoms and signs of acute maxillary sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1976;38:298-308.
17. AHCPR. Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research; 1999.
18. Engels E.A., Terrin N., Barza M., et al. Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis. *J Clin Epidemiol* 2000;53:852-62.
19. McNeill R.A. Comparison of findings on transillumination, x-ray and lavage of the maxillary sinus. *J Laryngol Otol* 1963;77:1009-13.
20. Revonta M. Ultrasound in the diagnosis of maxillary and frontal sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1980;370:1-55.
21. Laine K., Maatta T., Varonen H., et al. Diagnosing acute maxillary sinusitis in primary care: a comparison of ultrasound, clinical examination and radiography. *Rhinology* 1998;36:2-6.
22. Savolainen S., Pietola M., Kiukaanniemi H., et al. An ultrasound device in the diagnosis of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;529:148-52.
23. Lindbaek M., Hjortdahl P., Johnsen U.L. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxicillin in treatment of acute sinus infections in adults. *BMJ* 1996;313:325-9.

-
24. Jacobs M., Bajaksouzian S., Lin G., et al. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* to oral agents: results of a 1998 US outpatient surveillance study. ICAAC 1999; Abstract C-61.
25. Nissinen A., Gronroos P., Huovinen P. Development of β -lactamase-mediated resistance to penicillin in middle-ear isolates of *Moraxella catarrhalis* in Finnish children, 1978–1993. Clin Infect Dis 1995;21:1193-6.
26. Seppala H., Klaukka T., Lehtonen R., et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A Streptococci in Finland. N Engl J Med 1997;337:441-6.
27. McCormick D.P., John S.D., Swischuk L.E., et al. A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children. Clin Pediatr (Phila) 1996;35:457-60.
28. Barlan I.B., Ercan E., Bakir M., et al. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;78:598-601.
29. Meltzer E.O., Orgel H.A., Backhaus J.W., et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1993;92:812-23.
30. Dolor R.J., Witsell D.L., Hellkamp A.S., et al. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. JAMA 2001;286:3097-105.