

Микробный пейзаж и пути рациональной антибиотикотерапии при острой гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов

✍ В.Т. Пальчун*, Л.И. Кафарская**, Н.Л. Кунельская*,
М.Е. Артемьев*, А.В. Гуров*

* Кафедра ЛОР-болезней Лечебного факультета РГМУ

** Кафедра фундаментальной и клинической микробиологии РГМУ

Ведущее место среди ЛОР-заболеваний взрослых и детей, требующих стационарного лечения, занимают острые синуситы, острые средние отиты и паратонзиллярные абсцессы, составляя в структуре неотложных состояний 19,4; 9,1 и 9,4% соответственно. Поэтому так актуален оптимальный выбор средств для лечения острых гнойно-воспалительных заболеваний (ОГВЗ) ЛОР-органов. Неправильно подобранная, неэффективная терапия ведет к увеличению сроков лечения, к хронизации процесса и тяжелым осложнениям.

Знание этиологии ОГВЗ ЛОР-органов играет решающую роль при выборе антибактериальных препаратов (АБП). Так как стартовая терапия назначается эмпирически, этот выбор должен основываться на современных данных о наиболее частых возбудителях, их чувствительности к АБП в конкретном регионе, данных анамнеза. Как показал наш анализ амбулаторно-поликлинической ЛОР-службы, основная масса назначений выполняется без учета представлений о возможных возбудителях и их чувствительности к АБП, без идентификации возбудителей. К сожалению, в настоящее время при ОГВЗ ЛОР-органов очень часто используются препараты, обладающие крайне низкой активностью, либо препараты, к которым резистентно большинство штаммов основных возбудителей.

Опосредованная через β -лактамазы резистентность к АБП уже многие годы представляет собой существенную проблему в лечении инфекций, вызываемых респираторными патогенами, которые до этого были высокочувствительны к пенициллинам и цефалоспорином. Известно, что синтез β -лактамаз является одним из самых важных механизмов резистентности бактерий к β -лактамам антибиотикам (в первую очередь, к пенициллинам и цефалоспорином I–II поколений). β -лактамазы могут приводить к отсутствию эффекта от лечения, даже если основной патоген их не продуцирует, а они синтезируются другими присутствующими в очаге инфекции бактериями.

Амоксициллин с клавулановой кислотой (А/КК) — это комбинированный АБП, в котором добавление клавулановой кислоты, подавляющей активность β -лактамаз, существенно расширяет спектр активности амоксициллина за счет синтезирующих β -лактамазы возбудителей ОГВЗ ЛОР-органов. Среди недостатков β -лактамных антибиотиков — частое возникновение аллергических реакций и дисбактериоза желудочно-кишечного тракта.

Новые, так называемые респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин и др.) обладают очень широким спектром действия и поэтому с успехом мо-

гут применяться для лечения инфекций ЛОР-органов, но, к сожалению, пока назначаются необоснованно редко. Остановимся на препарате IV поколения фторхинолонов – моксифлоксацине. **Моксифлоксацин (Авелокс)** обладает ультрашироким спектром действия: он активен в отношении грамположительной (включая метициллин-резистентный стафилококк) и грамотрицательной микрофлоры (включая синегнойную палочку), спорообразующих и неспорообразующих анаэробов, а также облигатных внутриклеточных патогенов (по своему действию на хламидии и микоплазмы Авелокс значительно превосходит макролиды и тетрациклины). Авелокс также обладает активностью против микроорганизмов, резистентных к другим классам АБП, в том числе резистентных к макролидам и пенициллинам пневмококков и продуцирующих β -лактамазы штаммов *H. influenzae*. Авелокс обладает выраженным постантибиотическим эффектом против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, который в среднем равен 2 ч. При приеме внутрь препарат имеет большой объем распределения и создает высокие концентрации в тканях и жидкостях организма (включая околоносовые пазухи, среднее ухо, нижние дыхательные пути), а также в макрофагах. Помимо этого Авелокс обладает иммуномодулирующим действием, стимулируя синтез интерлейкинов и интерферона, активируя гранулоциты и макрофаги, благодаря чему оказывает опосредованный антимикотический эффект в отношении дрожжевых и filamentозных грибов.

Цель нашего исследования состояла в разработке на основе комплексного микробиологического исследования оптимального антибактериального лечения больных с острым гнойным синуситом (ОГС), острым гнойным перфоративным средним отитом (ОГПСО) и паратонзиллярным абсцессом (ПТА).

Было обследовано и пролечено 82 пациента с ОГС (62 мужчины и 20 женщин в возрасте 15–70 лет с давностью заболевания 3–25 дней). Для верификации диагноза проводили эндоскопический осмотр полости носа и околоносовых пазух (эндоназально и через переднюю стенку пазухи) с помощью жестких эндоскопов. Острый гнойный гайморит (изолированно или в сочетании с поражением решетчатого лабиринта) диагностировали у 50 больных, острый фронтит – у 4, гемисинусит – у 25 и пансинусит – у 3 больных.

Также обследовано и пролечено 53 пациента с ОГПСО (43 мужчины и 10 женщин в возрасте 15–72 лет с давностью заболевания 1–21 день), у 48 из них диагностирован односторонний, а у 5 – двусторонний ОГПСО.

Среди 65 больных с ПТА было 49 мужчин и 16 женщин в возрасте 15–65 лет с давностью заболевания 2–11 дней.

Всем больным для подтверждения диагноза было проведено стандартное общеклиническое и оториноларингологическое обследование. Кроме того, всем больным в соответствии с целью работы проводили микробиологические исследования, при этом изучали патологическое содержимое на наличие аэробной, факультативной и облигатной анаэробной флоры. Одновременно с идентификацией культур определяли чувствительность выделенных штаммов к АБП и способность к β -лактамазообразованию.

Характеристика выделенных возбудителей

ОГС

У 82 больных ОГС были взяты смывы из 131 пазухи (105 верхнечелюстных и 26 лобных). При этом процент “стерильных” посевов составил 17,5%, в оставшихся 82,5% (n = 108) посевов было выявлено 24 вида микроорганизмов.

Наиболее часто высевались следующие бактерии: в 25,2% случаев – стрептококки

Таблица 1. Чувствительность к АБП основных микроорганизмов, выделенных у больных ОГС

Микроорганизмы	Продукция β-лактамаз (% штаммов)	Чувствительность к антибиотикам (% штаммов)						
		пени- циллин	ампи- циллин	А/КК	цефа- золин	гента- мицин	линко- мицин	мокси- флоксацин
<i>H. influenzae</i>	46	39	39	100	57	—	—	100
<i>S. pneumoniae</i>	—	100	100	100	100	—	—	100
<i>S. группы CFG</i>	—	100	100	100	100	—	—	100
<i>S. aureus</i>	36	48	52	100	57	86	28	100

(*S. pneumoniae* – 14%, *S. группы CFG* – 10%, *S. intermedius* – 1,2%), в 17% – *H. influenzae*, в 12,5% – стафилококки (*S. aureus* – 9%, *S. epidermidis* – 3,5%), в 4% – *M. catarrhalis*, в 3 и 4% – *K. oxytoca* и *K. pneumoniae*, по 2,5% – *S. maltophilia*, *E. coli*, *Acinetobacter lwoffii*. Остальная аэробная и факультативно-анаэробная флора встречалась значительно реже.

Следует отметить достаточно высокую частоту встречаемости облигатно-анаэробной флоры (17,7%), причем наиболее часто высевались *S. saccharolyticus* (4%), *C. clostridiiforme* (3%), *Ruminococcus productus* (2%). Грамотрицательные факультативные анаэробы незначительно преобладали над грамположительными (43,5 и 37,7% соответственно), а среди облигатных анаэробов грамположительных было значительно больше, чем грамотрицательных (16,5 и 1,2% соответственно).

В посевах выявлялись либо монокультура, либо ассоциации микроорганизмов. Наиболее часто в виде монокультуры высевалась *H. influenzae*, а другие микроорганизмы практически всегда встречались в ассоциациях. Аэробно-аэробные ассоциации обнаруживались в большинстве случаев (64%), аэробно-анаэробные встречались реже (29%), и лишь в 8% случаев была выявлена ассоциация трех анаэробов.

Определение чувствительности к АБП и способности к β-лактамазообразованию выявленной флоры (табл. 1) показало, что все штаммы стрептококков не продуциро-

вали β-лактамазы и были высокочувствительны ко всем β-лактамам и моксифлоксацину. Многие штаммы *H. influenzae* и *S. aureus* продуцировали β-лактамазы, в связи с чем они были наиболее чувствительными (100%) к Авелоксу и к А/КК.

ПТА

Роста микрофлоры не получено в 20% посевов. У 52 пациентов с ПТА было выделено 12 видов аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов и 6 видов облигатно-анаэробных. Среди аэробов наиболее часто встречались: стрептококки – 28% (*Streptococcus spp.* – 14%; *S. pneumoniae* – 10%; *S. pyogenes A* – 4%); стафилококки – 18,5% (*S. epidermidis* – 10%; *S. aureus* – 8,5%); *E. coli* – 8,5%; *K. oxytoca* – 6%; остальные микроорганизмы – в единичных случаях.

В 26% случаев высевалась облигатно-анаэробная флора, причем чаще всего – *R. productus* – 8,5%, *Prevotella intermedia* – 6%, *Eubacterium rectale* – 6%, *Bacteroides ovatus* – 3%. Грамположительная факультативно-анаэробная флора значительно превосходила по частоте грамотрицательную (48 и 23%), а среди облигатных анаэробов преобладала грамотрицательная флора (18 и 8,5%). Вся выявленная микрофлора была представлена и как монокультура в одних случаях (38 посевов), и в ассоциациях друг с другом – в других (14 посевов). При этом чаще встречались аэробно-анаэробные ассоциации (57%), реже – аэроб-

Таблица 2. Чувствительность к АБП основных микроорганизмов, выделенных у больных ПТА

Микроорганизмы	Продукция β-лактамаз (% штаммов)	Чувствительность к антибиотикам (% штаммов)						
		пени- циллин	ампи- циллин	А/КК	линко- мицин	цефа- золин	метро- нидазол	мокси- флоксацин
Факультативные анаэробы								
S. группы CFG	–	90	90	100	30	90	–	100
S. pneumoniae	–	86	86	100	28	86	–	100
S. pyogenes	–	100	100	100	100	100	–	100
S. epidermidis	71	29	29	100	29	43	–	100
S. aureus	66	17	17	66	17	33	–	100
E. coli	50	13	13	100	–	13	–	100
K. oxytoca	50	–	25	100	–	25	–	100
В целом	39	58	64	94	60	69	–	100
Облигатные анаэробы								
R. productus	66	–	–	100	50	–	33	100
V. parvula	100	–	–	100	100	–	100	100
E. rectale	75	–	–	100	75	–	25	100
P. intermedia	75	–	–	25	75	–	50	88
B. ovatus	100	–	–	100	50	–	–	100
F. necrophorum	100	–	–	100	100	–	–	100
В целом	66	–	–	83	66	–	39	97

но-аэробные (35%) и лишь в 8% – анаэробно-анаэробные.

Как видно из табл. 2, аэробная флора в 39% продуцировала β-лактамазы и была наиболее чувствительна к А/КК и к моксифлоксацину (в 100%). Большинство (66%) анаэробов вырабатывали β-лактамазы, и абсолютно неэффективными препаратами являлись пенициллин, ампициллин и цефазолин. И в этом случае наиболее активными оказались А/КК и моксифлоксацин.

ОГПСО

Из обследованных 53 человек с ОГПСО у 7 (13%) результат посева на микрофлору оказался отрицательным. У 46 больных выделили 16 видов микроорганизмов. Основными возбудителями ОГПСО явились стрептококки – 35% (CFG – 15%, S. pneu-

moniae – 9%, S. pyogenes – 7%, S. intermedius – 4%), стафилококки – 33% (коагулазонегативные стафилококки – CNS – 22%, S. aureus – 11%), H. influenzae – 9%, M. catarrhalis – 6%, A. lwoffii – 6%. Остальные возбудители встречались в единичных случаях. Грамположительная микрофлора значительно превалировала над грамотрицательной (70 и 30%). В 70% случаев выявленные микроорганизмы встречались как монокультура, в 30% – в ассоциациях. При этом чаще всего встречалась ассоциация стафилококков со стрептококками. Такое частое наличие стафилококков в ассоциации с другими возбудителями вполне объяснимо, так как мы обследовали больных именно с перфоративным гнойным отитом, когда гной из полости среднего уха выделяется в наружный слуховой проход, а такой большой процент выделенных ста-

Таблица 3. Чувствительность к АБП основных микроорганизмов, выделенных у больных ОГПСО

Микроорганизмы	Продукция β-лактамаз (% штаммов)	Чувствительность к антибиотикам (% штаммов)					
		пени- циллин	ампи- циллин	А/КК	линко- мицин	цефа- золин	мокси- флоксацин
S. группы CFG	–	88	88	100	39	88	100
S. pneumoniae	–	80	80	100	20	80	100
S. pyogenes A	–	75	75	100	25	75	100
CNS	75	25	25	100	13	39	100
S. aureus	67	33	33	67	17	33	100
H. influenzae	60	40	40	100	–	60	100
M. catarrhalis	66	33	33	100	–	33	100

филококков можно отнести к контаминирующей микрофлоре.

Как следует из табл. 3, 54% всех выделенных микроорганизмов продуцировали β-лактамазы, причем 100% были чувствительны к моксифлоксацину, 93% – к А/КК, 56% – к цефазолину, 48% – к пенициллину и ампициллину и лишь 30% – к линкомицину.

Результаты лечения

Все пациенты были разделены на три группы: больные в первой группе получали моксифлоксацин (Авелокс) перорально по 1 таблетке (400 мг) 1 раз в день в течение 5 дней, во второй – А/КК перорально по 1 таблетке (825 мг) 2 раза в день в течение 7 дней, в третьей (контрольной) – другие АБП внутримышечно (пенициллин по 1 млн. ЕД 6 раз в день, линкомицин по 0,6 г 3 раза в день, цефазолин по 1,0 г 2 раза в день).

Результаты проведенного лечения оценивались по клинической симптоматике и по данным повторных микробиологических анализов.

ОГС

26 больных с ОГС получали Авелокс, 27 – А/КК и 29 – другие АБП (пенициллин и цефазолин – по 10, линкомицин – 9). Всем

больным с ОГС помимо общей антибактериальной терапии проводили местное лечение в виде пункций верхнечелюстной пазухи и/или трепанопункции лобной пазухи.

У больных основных групп в сравнении с контрольной клиническое выздоровление возникало на несколько суток раньше. Для санации пазух потребовалось в среднем 2–3 пункции при использовании Авелокса, 4–5 – при приеме А/КК и 6–7 – в контрольной группе.

При повторном микробиологическом исследовании содержимого пазух у больных первых двух групп в 100% случаев посев оказался стерильным: при приеме Авелокса – на 3–4-й день от начала лечения, а при приеме А/КК – на 6–7-й день. В контрольной группе до 24% повторных посевов давали рост патогенной микрофлоры.

ПТА

10 пациентов с ПТА получали антибактериальную терапию моксифлоксацином, 10 – А/КК. В контрольной группе получали пенициллин, линкомицин и цефазолин по 15 пациентов. Помимо общей антибактериальной терапии больным проводилось и местное лечение в виде ежедневного разведения краев разреза абсцесса.

Как показала оценка результатов лечения (клиническая симптоматика, отсутствие

гноя в полости абсцесса, стихание явлений подчелюстного лимфаденита), клиническое выздоровление при приеме Авелокса наблюдалось в среднем на 3-и сутки, А/КК — на 4-е, а при использовании остальных антибиотиков — на 4–6-е сутки от начала лечения.

При повторном микробиологическом исследовании в группе моксифлоксацина все посева из полости абсцесса оказались стерильными, при приеме А/КК микрофлора высевалась лишь в 7% случаев, а в контрольной группе — в 25–43% случаев.

ОГПСО

В основные группы вошли 26 человек, которые получали Авелокс (12 больных) или А/КК (14 больных). Контрольную группу составили 27 человек, получавших пенициллин, линкомицин или цефазолин.

Местное лечение заключалось в катетеризации слуховой трубы и трансмаеотимпанальном введении лекарственных веществ; при этом к основному антибиотику добавляли водорастворимые глюкокортикостероиды. Дополнительно все больные получали антигистаминные препараты с целью уменьшения отека слизистой оболочки носа и евстахиевых труб, физиотерапевтические процедуры и сосудосуживающие капли в нос.

Оценка результатов лечения включала купирование болевого синдрома, нормализацию температуры тела, прекращение оторреи, положительную динамику при повторных осмотрах ЛОР-органов, улучшение слуха. Клиническое выздоровление при использовании Авелокса наблюдалось в среднем на 3–4-й день от начала лечения, при приеме А/КК — на 5–6-й, а в контрольной группе — на 7–8-й день.

После проведенного лечения при повторном микробиологическом исследовании мазков из уха при приеме моксифлоксацина все посева были стерильны, при использовании А/КК лишь в 7% случаев повторно выделяли различные микроорга-

низмы, тогда как в контрольной группе — в 27–50% случаев.

Побочные эффекты

При применении А/КК у 10 больных (8%) отмечалась непереносимость препарата в виде кожной сыпи, диспепсии или диареи: у 6 больных — на 2-й день его применения, у 4 — на 4–5-й день. В контрольной группе также имели место аллергические реакции на тот или иной препарат у 18 больных (11%). Непереносимость (диспепсия, кожная сыпь) чаще встречалась при приеме пенициллина — у 10 больных, реже — при введении линкомицина и цефазолина (2 и 4 больных). Следует отметить, что ни у одного больного не было выявлено побочных эффектов при приеме моксифлоксацина.

Заключение

Наиболее эффективным препаратом, который можно рекомендовать больным с острой гнойной ЛОР-патологией для стартовой терапии, является моксифлоксацин (Авелокс), что было доказано чувствительностью к данному антибиотику выделенных возбудителей и результатами лечения больных. По скорости развития бактерицидного действия Авелокс значительно опережает другие АБП, включая защищенные аминопенициллины. Благодаря оптимальной фармакокинетики Авелокс назначают 1 раз в сутки, и, как показывают исследования, курс лечения может составлять всего 5 дней. Препарат не вызывал выраженных нежелательных реакций, в том числе и характерной для всех фторхинолонов фотосенсибилизации.

Таким образом, Авелокс (моксифлоксацин) может с успехом применяться при острых гнойно-воспалительных заболеваниях в оториноларингологической практике как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Рекомендуемая литература

- Белушов Ю.Б., Омеляновский В.В. Оральные цефалоспорины в амбулаторной практике // Клиническая фармакология и терапия. 1997. № 6 (2). С. 31–34.
- Колесов А.П., Столбовой В.И., Кочеровец В.И. Анаэробные инфекции в хирургии. М., 1989. 157 с.
- Миронов А.А., Миронов А.Ю., Пашков Е.П. и др. Микрофлора паратонзиллярных абсцессов // Вестн. оторинолар. 1989. № 1. С. 49–52.
- Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Кислова Н.М. Экстренная патология носа и околоносовых пазух // Вестн. оторинолар. 1998. № 3. С. 4–12.
- Сидоренко С.В., Яковлев С.В. β-лактамы антибиотики // Рус. мед. журн. 1997. № 21. С. 1363–1381.
- Bieluch V.N., Chasin W.D., Martin E.T. et al. Recurrent tonsillitis: histologic and bacteriologic evaluation // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1989. V. 98. № 5. P. 332–335.
- Bluestone C.D. Current therapy for otitis media and criteria for evaluation of new antimicrobial agents // Clin. Infect. Dis. 1992. V. 14. Suppl. 2. P. 197–203.
- Bluestone C.D. Update on middle ear infections // Infect. Dis. Clin. Pract. 1995. V. 4. Suppl. 4. P. 206–215.
- Brook I., Yocum P. In vitro protection of group A β-haemolytic streptococci from penicillin and cephalothin by Bacteroides fragilis // Chemotherapy. 1983. V. 29. P. 18–23.
- Giebinc C.S. The microbiology of otitis media // Pediatr. Infect. Dis. 1989. V. 8. P. 18–20.
- Petri W.A., Mandell G.L. Beta-lactam antibiotics // Infectious Diseases and Antimicrobial Therapy of the Ears, Nose and Throat / Ed. by Johnson J.T., Yu V.L. Philadelphia, 1997. P. 59–71.
- Soriano F. Microbial etiologies of acute otitis media // Clin. Microb. Infect. 1997. V. 3. Suppl. 3. P. 23–25.

Книги издательства “Атмосфера”

Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. 272 с.

В клиническом руководстве по диагностике и лечению бронхиальной астмы у взрослых и атопического дерматита подробно освещены вопросы эпидемиологии, дифференциальной диагностики и лечения бронхиальной астмы и атопического дерматита, диагностики и лечения профессиональной и аспириновой астмы, астмы у беременных, а также проблемы ночной астмы, тяжелого обострения бронхиальной астмы, респираторной поддержки при астматическом статусе, влияния гастроэзофагеального рефлюкса и физической нагрузки на бронхоконстрикцию.

Для пульмонологов, аллергологов, терапевтов, врачей общей практики.

Заболевания легких при беременности / Под ред. А.Г. Чучалина, В.И. Краснопольского, Р.С. Фассахова. 88 с.

Монография посвящена актуальной для практического здравоохранения проблеме терапии заболеваний легких при беременности. Подробно освещены особенности клинической фармакологии средств, применяемых в терапии заболеваний легких у беременных; детально излагаются вопросы диагностики и лечения пневмонии, туберкулеза легких и бронхиальной астмы при беременности. Отдельная глава посвящена современным подходам к диагностике и лечению внутриутробных пневмоний.

Для пульмонологов, акушеров-гинекологов, педиатров и врачей общей практики.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (095) 973-14-16.