

«Трудный» синусит – возможные причины и перспективы лечения

Е.В.Носуля, И.А. Ким, А.К.Винников

РМАПО, Москва

За последнее время заболеваемость синуситами возросла примерно в два раза, а число больных, госпитализированных по поводу патологии носа и околоносовых пазух, ежегодно увеличивается на 1,5–2%. В настоящее время пациенты с синуситом составляют 40–50% оториноларингологических больных, находящихся на стационарном лечении [1]. Длительность воспаления при остром синусите обычно не превышает 3–4 нед. Различают подострый синусит (продолжительность заболевания 4–12 нед), хронический риносинусит (длительность заболевания превышает 12 нед).

Актуальность изучения проблемы синуситов обусловлена тем, что острые и хронические синуситы нередко являются причиной тяжелых орбитальных и внутричерепных осложнений, частота которых не обнаруживает заметной тенденции к снижению и колеблется от 6,6 до 12,4% [2, 3]. Более чем у трети (38,5%) больных клинические проявления орбитального / внутричерепного осложнения развиваются уже через несколько дней после появления первых

признаков острого респираторного заболевания. Орбитальные осложнения на фоне острого синусита возникают в 2 раза чаще, чем вследствие хронического воспаления околоносовых пазух [3].

Больные с осложненным течением острого синусита требуют неотложной госпитализации, срочного хирургического вмешательства, длительного послеоперационного лечения и реабилитационных мероприятий. Вместе с тем, лишь около 30% таких больных направляется в специализированные учреждения в течение первых суток после появления признаков осложнения [3]. По экспертной информации, размеры прямых медицинских расходов при остром синусите в значительной степени обусловлены стационарной помощью больным с наиболее тяжелыми вариантами течения заболевания.

Этиология и патогенез

Типичными возбудителями внебольничного острого синусита являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, реже идентифицируются *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* [4]. Однако сравнительный анализ результатов бактериологических исследований при остром синусите свидетельствует об известных различиях в этиологической структуре заболевания. Существуют достаточно заметные расхождения в частоте идентификации *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, которые могут обнаруживаться реже, чем *S. aureus*, *S. epidermidis* [2, 5]. В 13,5–33,3% случаев при посеве пунктата рост микрофлоры отсутствует [5]. Перечисленные обстоятельства объясняются ограничениями или отсутствием тестов, способных идентифицировать потенциальных возбудителей синусита. Кроме этого, различия в высеваемости бактериальных возбудите-

лей могут быть обусловлены неодинаковыми методами взятия материала для исследования. В частности, существенный вклад в изменение частоты выявления типичных возбудителей синусита способна вносить микрофлора, вегетирующая на слизистой оболочке носовой полости. Наконец, достаточно заметное влияние на результаты этиологической диагностики могут оказывать сезонные, климатогеографические колебания встречаемости возбудителя, особенности преморбидного фона пациента, предшествующее лечение и другие факторы. В связи с этим, при выборе лечебной тактики при синуситах следует учитывать ограниченную диагностическую ценность традиционного бактериологического исследования «мазка из носа», обращая внимание на динамику основных клинических признаков заболевания в процессе лечения.

Универсальные патогенетические механизмы развития синусита при ОРЗ, независимо от вида возбудителя, связаны с нарушением деятельности мерцательного эпителия, угнетением механизмов локальной защиты (неиммунной и иммунной) верхних дыхательных путей (ВДП), микробной контаминацией слизистой оболочки и развитием воспалительного процесса. Следовательно, основным патогенетическим звеном в развитии острого синусита является нарушение вентиляции и дренажа околоносовых пазух вследствие обструкции естественных соустьев. При этом создаются условия для инфицирования синуса и манифестации воспалительных изменений слизистой оболочки околоносовых пазух.

Диагноз

Типичными проявлениями синусита являются затрудненное носовое дыхание, патологические выделения из носа, ощущения тяжести, дискомфорта, боли в носо-лицевой области. Нарушение носового дыхания при синусите является следствием отека/гипертрофии слизистой оболочки носовой полости, скоплением в носовых ходах обильного вязкого секрета, наличия полипов. В зависимости от локализации перечисленных изменений, затруднение носового дыхания может быть одно- или двусторонним.

Болевые ощущения при синусите часто обусловлены нарушением дренажа околоносовых пазух, скоплением экссудата. Существенную роль в возникновении болевого синдрома играет раздражение нервных окончаний слизистой оболочки инфекционно-токсическими воздействиями из очага воспаления, тесные анатомо-топографические, сосудистые и нервно-рефлекторные связи носа, околоносовых пазух и головного мозга.

Интенсивность головной боли при синусите может варьировать в широких пределах – от периодического ощущения дискомфорта, тяжести в носо-лицевой области до выраженной постоянной головной боли. Наличие постоянной головной боли может быть признаком осложненного течения синусита и показанием для целенаправленного и безотлагательного обследования такого больного.

Наряду с локальными проявлениями, воспалительный процесс в околоносовых пазухах может сопровождаться системными изменениями. При этом на первый план обычно выходят такие симптомы, как головная боль, слабость, недомогание, повышенная утомляемость, лихорадка.

При эндоскопии носовой полости у больных синуситом определяются такие изменения как: отек, гиперемия слизистой оболочки носа, наличие патологического отделяемого, нарушения анатомических структур полости носа, способствующих более частому развитию и затяжному течению патологических изменений в околоносовых пазухах.

Общепринятым стандартом диагностики синусита является рентгенография околоносовых пазух, позволяющая верифицировать такие часто встречающиеся признаки заболевания, как снижение прозрачности околоносовой пазухи, утолщение слизистой оболочки, наличие уровня жидкости. Однако рутинная рентгенография околоносовых пазух не позволяет с достоверностью судить о наличии и характере патологического процесса в решетчатой, клиновидной пазухах, особенностях внутриносовой анатомии. Значительно более информативным в диагностическом отношении является метод компьютерной томографии, отличающийся высокой разрешающей способностью и информативностью.

Оценка тяжести синусита базируется на результатах оценки клинических проявлений заболевания, в соответствии с которыми дифференцируют следующие группы больных синуситом.

Первая группа – больные с легким течением синусита (заложенность носа, слизистые или слизисто-гнойные выделения из носа, небольшая головная боль, ощущение тяжести в носо-лицевой области, нормальная или субфебрильная температура тела, на рентгенограмме околоносовых пазух – небольшое пристеночное утолщение слизистой оболочки отечного характера).

Вторая группа – больные со среднетяжелым течением синусита (выраженная заложенность носа, слизисто-гнойные или гнойные выделения из носа, умеренная головная боль, недомогание, температура тела 38–38,5°C, рентгенологически определяется

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Моксифлоксацин – бактерицидный антибактериальный препарат широкого спектра действия фторхинолонового ряда. Бактерицидное действие препарата обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV, которое приводит к нарушению биосинтеза ДНК микробной клетки. Авелокс® активен в отношении широкого спектра грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* гр. А) и грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae*) микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella*. Эффективен в отношении бактерий, резистентных к β-лактамам антибиотикам, макролидам и др. химиотерапевтическим средствам.

АВЕЛОКС® (Байер Шеринг Фарма АГ, Германия)
Моксифлоксацин

Таблетки п.о., 400 мг №5; инфузионный раствор 400 мг/250 мл

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей: острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония. Инфекции кожи и мягких тканей, осложненные интраабдоминальные инфекции, в том числе инфекции, вызванные несколькими возбудителями; неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза.

Разделы: Фармакодинамика, Фармакокинетика, Противопоказания, С осторожностью, Способ применения и дозы, Побочные эффекты, Взаимодействие, Особые указания, Передозировка – см. в инструкции по применению.

гомогенное снижение прозрачности или уровень жидкости в 1–2 пазухах).

Третья группа – больные с тяжелым течением синусита (выраженная заложенность носа, гнойные выделения из носа, интенсивная головная боль, пастозность, пальпаторная болезненность в области лицевых стенок пазух, рентгенологически – гомогенное снижение прозрачности, уровень жидкости в пораженных пазухах).

В качестве важного квалификационного признака тяжести течения острого синусита рассматриваются также возраст больного, данные о предшествующем приеме антибиотиков (в течение предыдущего месяца), наличие осложнений, сопутствующих заболеваний, преморбидный фон.

Практические возможности использования данного индекса связаны с принятием решения при выборе способов и методов лечения пациентов с синуситом. При этом в первую очередь учитываются клинические проявления заболевания – общее состояние пациента, наличие головной боли, температура тела, затруднение носового дыхания, патологические выделения из носа, а также результаты рутинных лабораторных тестов (содержание лейкоцитов в периферической крови, СОЭ). Ориентируясь на перечисленные критерии, следует иметь в виду, что многие из них, в частности данные лабораторных исследований крови, рентгенографии околоносовых пазух имеют ограниченное самостоятельное значение при оценке тяжести течения синусита.

С учетом индекса тяжести синусита пациенты с легким и среднетяжелым течением заболевания (кроме детей в возрасте до 2 лет), не имеющие сопутствующих заболеваний, иммунодефицитных состояний (включая терапию системными глюкокортикоидами), социальных ограничений, как правило, не требуют госпитализации.

Больные с тяжелым течением синусита, а также пациенты с легким и среднетяжелым течением, имеющие множественную сопутствующую патологию, иммунодефицитные состояния, эпизоды синусита в анамнезе (рецидивирующее течение), а также социальные ограничения адекватной терапии и надлежащего ухода в амбулаторных условиях нуждаются в госпитализации. Вместе с тем, во всех случаях необходимо учитывать относительную значимость существующих рекомендаций по выбору места лечения больных острым синуситом и ориентироваться на индивидуальные особенности течения заболевания.

Особо следует выделить группу больных с осложненным течением синусита (наличие или подозрение на орбитальное или внутричерепное осложнение), требующих неотложной госпитализации.

Лечение синусита должно предусматривать воздействие на основные патогенетические звенья воспалительного процесса и эрадикацию возбудителя. При этом следует учитывать важную роль в формировании упорного течения синусита медико-биологических факторов, связанных с взаимодействием организма человека и потенциального возбудителя, ростом резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, в том числе к недавно внедренным в клиническую практику антибиотикам. Во многом это обусловлено растущим влиянием на течение патологического процесса в слизистой оболочке носа и околоносовых пазухах инфекции в виде биопленок – сообществ микроорганизмов. В

настоящее время есть доказательства того, что биопленки оказывают серьезное влияние на свойства и потенциальные возможности образующих их патогенов. В первую очередь речь идет о таких характеристиках, как наличие защитного матрикса, своеобразной среды внутри микроколоний, способности к элементарным видам взаимодействия (связи) между микроорганизмами. В биопленке бактерия способна продуцировать такие факторы устойчивости, которые не продуцируют планктонные микроорганизмы, не говоря о лабораторных штаммах, а матрикс, окружающий микроколонии, служит защитным барьером, благодаря которому бактерии в биопленке более устойчивы к внешнесредовым влияниям и действию защитных факторов организма.

Перечисленные обстоятельства вносят существенный вклад в понимание роли биопленок в формировании устойчивости синусита к терапевтическим воздействиям [6]. Это также помогает ответить на вопрос, почему во многих случаях антимикробные средства не позволяют достигать успешных результатов, а воспалительный процесс в околоносовых пазухах приобретает, несмотря на лечение, персистирующее или прогрессирующее течение? В известной степени, формирование так называемого «трудного» синусита, резистентного к предпринимаемой терапии, связано с биологическими свойствами вероятных возбудителей, наличием барьеров, препятствующих проникновению антибактериальных препаратов в эффективных концентрациях в очаг воспаления.

Это, в свою очередь, определяет актуальность методов лечения, направленных на предотвращение организации и дестабилизацию биопленок [7–10].

В этом плане интерес клиницистов привлекают фторхинолоны, в частности моксифлоксацин, который в терапевтических концентрациях способствует ингибированию синтеза биопленки [11].

Бактерицидная активность моксифлоксацина, как и других фторхинолонов, обусловлена ингибированием бактериальных топоизомераз (топоизомеразы II и топоизомеразы IV), что приводит к гибели бактерий [12]. При этом у грамотрицательных бактерий мишенью моксифлоксацина является топоизомераза II, а у грамположительных бактерий – обе топоизомеразы. Последнее обстоятельство, а также замедление эффлюкса антибиотика из бактериальной клетки, объясняют высокую активность моксифлоксацина в отношении одного из вероятных возбудителей синусита – *S. pneumoniae* [13]. При этом следует отметить, что речь идет о высокой активности этого антибиотика в отношении устойчивых к пенициллину и макролидам штаммов пневмококка. Кроме этого, по данным эпидемиологических исследований, растущие масштабы применения моксифлоксацина не сопровождаются увеличением резистентности *S. pneumoniae* к этому антибиотику [14–18].

Одним из привлекательных для клинициста свойств моксифлоксацина является его высокая активность против *S. aureus*¹, являющегося, как известно, потенциальным возбудителем хронического синусита и риногенных осложнений, а также таких этиологически важных факторов острого синусита, как *H. influenzae* и *M. catarrhalis* [19, 20].

Благодаря высокому профилю активности и безопасности, моксифлоксацин все чаще используется в терапии бактериального синусита, что подтверждается результатами крупных, хорошо спланиро-

¹European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical breakpoints. <http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB> (2010).

ванных клинических исследований. В частности, показана высокая эффективность (98,8%) моксифлоксацина при лечении острого синусита [21]. При этом «очень хорошая» и «хорошая» переносимость препарата регистрировалась у 92,9% пациентов.

Продемонстрирована сопоставимая со стандартными режимами антибактериальной терапии синусита, основанными на применении бета-лактамов, клиническая и более высокая бактериологическая эффективность моксифлоксацина. В сравнительных исследованиях было отмечено, что клиническая и бактериологическая эффективность 7-дневного курса моксифлоксацина (400 мг 1 раз в день) при синусите была сопоставима с 10-дневным курсом цефуроксима (250 мг 2 раза в день), а также кларитромицина, высоких доз амоксициллина [22, 23]. При этом подчеркивается, что лечение моксифлоксацином не только более эффективно, но и менее дорогостоящее, чем лечение другими препаратами [24]. Экономические аспекты применения моксифлоксацина при упорно протекающих, тяжелых/осложненных синуситах обусловлены снижением вероятности неэффективной антибактериальной терапии, при которой возникают ситуации, требующие удлинения сроков лечения, смены препарата, госпитализации, а также сокращения продолжительности парентеральной терапии.

Несмотря на высокую активность против основных возбудителей острого синусита, новые фторхинолоны, в частности моксифлоксацин во всех рекомендациях рассматриваются как препараты второго ряда. Они должны назначаться пациентам с аллергией на другие группы антибиотиков или при рецидивирующем тяжелом осложненном течении синусита, противопоказаны в детском возрасте (А.А.Тарасов и соавт., 2002). Вместе с тем, фармакокинетические и фармакодинамические свойства моксифлоксацина позволяют минимизировать появление резистентности бактерий, что чрезвычайно важно при лечении устойчивых к терапии («трудных») синуситов. Назначение моксифлоксацина предпочтительнее также у пациентов с синуситом, получавших ранее неадекватную антибиотикотерапию [25].

Важным преимуществом моксифлоксацина, наряду с хорошей переносимостью, является возможность однократного в течение суток приема и сокращение длительности антибактериальной терапии до 5 сут без риска снижения клинико-бактериологической результативности лечения.

Перечисленные характеристики препарата обуславливают чрезвычайно важное в практическом отношении свойство моксифлоксацина – высокую комплаентность. Сокращение кратности приема и длительности лечения играют ключевую роль в формировании лучшей приверженности протокола антибиотикотерапии.

Таким образом, моксифлоксацин характеризуется высокой активностью против основных возбудителей бактериального синусита (как показали исследования, чувствительность пневмококка, гемофильной палочки, моракселлы к моксифлоксацину превышает 99%). Отмечается также низкий уровень устойчивости золотистого стафилококка (его метициллинорезистентных штаммов) и других возбудителей синусита. В связи с этим, эмпирическое применение моксифлоксацина имеет клинические и фармакоэкономические преимущества у пациентов с упорно протекающим («трудным») синуситом, при неэффективности предшествующей антибиотикотерапии, а также у больных с риносинусогенными осложнениями.

Литература

1. Пискунов С.З., Пискунов Г.З. Диагностика и лечение воспалительных процессов слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Воронеж, 1991.
2. Пискунов С.З., Тарасов И.В., Медведкова И.Г. Лечебная тактика при риногенных орбитальных осложнениях. Российская ринология. 1995; 2: 48–49.
3. Дерюгина О.В., Чумаков Ф.И. Орбитальные и внутричерепные осложнения воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух у взрослых и детей. М.: МОНИКИ, 2001.
4. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес, 2002.
5. Лопатин А.С. Возбудители верхнечелюстного синусита у пациентов, направленных на стационарное лечение. Российская ринология. 2002; 2: 103–105.
6. Harvey R.J., Lund V.J. Biofilms and chronic rhinosinusitis: systematic review of evidence, current concepts and directions for research. Rhinology. 2007 Mar; 45 (1): 3–13.
7. Palmer J.N. Bacterial biofilms: do they play a role in chronic sinusitis? Otolaryngol Clin North Am. 2005 Dec; 38 (6): 1193–1201.
8. Kilty S.J., Desrosiers M.Y. Are biofilms the answer in the pathophysiology and treatment of chronic rhinosinusitis? Immunol. Allergy Clin. North. Am. 2009; 29 (4): 645–656.
9. Cryer J., Schipor I., Perloff J.R., Palmer J.N. Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis. ORL. J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 2004; 66 (3): 155–158.
10. Suh J.D., Ramakrishnan V., Palmer J.N. Biofilms. Otolaryngol. Clin. North. Am. 2010; 43 (3): 521–530.
11. Roveta S., Schito A.M., Marchese A., Schito G.C. Activity of moxifloxacin on biofilms produced in vitro by bacterial pathogens involved in acute exacerbations of chronic bronchitis. Int J Antimicrob Agents. 2007; 30 (5): 415–421.
12. Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. Clin Infect Dis. 2001; 32: Suppl. 1: 9–15.
13. Pestova E., Millichap J.J., Noskin G.A. et al. Intracellular targets of moxifloxacin: a comparison with other quinolones. J. Antimicrob. Chemother. 2000; 45: 583–590.
14. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006; 8: 33–47.
15. Nightingale C.H. Moxifloxacin, a new antibiotic designed to treat community-acquired respiratory tract infections: a review of microbiologic and pharmacokinetic-pharmacodynamic characteristics. Pharmacotherapy. 2000; 20 (3): 245–56.
16. Keating G.M., Scott L.J. Moxifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections. Drugs. 2004; 64 (20): 2347–277.
17. Davies T.A., Yee Y.C., Goldschmidt R., Bush K., Sahm D.F., Evangelista A. Infrequent occurrence of single mutations in topoisomerase IV and DNA gyrase genes among US levofloxacin-susceptible clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from nine institutions (1999–2003). The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2006; 57: 437–442.
18. Jacobs E., Dalhoff A., Korfmann G. Susceptibility patterns of bacterial isolates from hospitalised patients with respiratory tract infections (MOXIATIV Study). International journal of antimicrobial agents. 2008.
19. Тарасов А.А., Каманин Е.И., Крюков А.И., Страчунский Л.С. Острый бактериальный риносинусит: современные подходы к диагностике и антибактериальной терапии в амбулаторных условиях. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002; 4: 1.
20. Decousser J.W., Allouch P.Y., Courvalin P., Leclercq R; Study Group. In vitro activity of moxifloxacin against recent community-acquired respiratory tract pathogens isolated in France: a national survey. Int. J. Antimicrob Agents. 2002; 20 (3): 186–195.
21. Zhou B., Jiang X., Zhai L., Xiao S. et al. Moxifloxacin in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis: results of a multicenter, non-interventional study. Acta Otolaryngol. 2010; 130 (9): 1058–1064.
22. Balfour J.A., Wiseman L.R. Moxifloxacin. Drugs. 1999; 57 (3): 363–373.
23. Balfour J.A., Lamb H.M. Moxifloxacin: a review of its clinical potential in the management of community-acquired respiratory tract infections. Drugs. 2000; 59 (1): 115–139.
24. Simoons S., Decramer M. A pharmacoeconomic review of the management of respiratory tract infections with moxifloxacin. Expert Opin Pharmacother. 2008; 9 (10): 1735–1744.
25. Tomás M., Ortega P., Mensa J., García J., Barberán J. Diagnosis and treatment of acute rhinosinusitis: second consensus. Rev Esp Quimioter. 2008; 21 (1): 45–59.