

Современные схемы лечения пациентов с острым бактериальным риносинуситом

М.А.Эдже, А.Ю.Овчинников[✉], Е.М.Хон

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В статье представлены современные данные об эпидемиологии и этиопатогенезе острого бактериального риносинусита, охарактеризованы варианты медикаментозного лечения, среди которых основная роль отводится антибиотикотерапии. Показано место амоксициллина/клавуланата в алгоритме лечения пациентов с острым бактериальным риносинуситом. Обоснованы преимущества комплексной схемы лечения с включением не только антибиотика (амоксициллина/клавуланата), но и сочетания с бактериальным лизатом ОМ-85. При клиническом использовании комбинированной схемы при равной эффективности отмечено достоверно меньшее количество рецидивов в отдаленном периоде наблюдения по сравнению с группой, где ОМ-85 не использовался.

Ключевые слова: острый бактериальный риносинусит, комплексная терапия, ОМ-85, Бронхо-мунал, Бронхо-Ваксом, амоксициллина клавуланат.

[✉]lorent1@mail.ru

Для цитирования: Эдже М.А., Овчинников А.Ю., Хон Е.М. Современные схемы лечения пациентов с острым бактериальным риносинуситом. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 63–66.

Current treatment regimens for patients with acute bacterial rhinosinusitis

М.А.Edzhe, А.Yu.Ovchinnikov[✉], Е.М.Khon

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

The paper presents the current data on the epidemiology and etiopathogenesis of acute bacterial rhinosinusitis, characterized by drug treatment options, among which the main role is assigned to antibiotic therapy. The place of amoxicillin/clavulanate in the treatment algorithm for patients with acute bacterial rhinosinusitis. The advantages of the complex treatment regimens to include not only the antibiotic (amoxicillin/clavulanate), but also a combination of a bacterial lysate OM-85. In clinical use of combined scheme with equal efficiency was significantly fewer relapses in the long-term follow-up compared to the group, where OM-85 unused.

Key words: acute bacterial rhinosinusitis, complex therapy, OM-85, Broncho-munal, Broncho-Vaxom, amoxicillin clavulanate.

[✉]lorent1@mail.ru

For citation: Edzhe M.A., Ovchinnikov A.Yu., Khon E.M. Current treatment regimens for patients with acute bacterial rhinosinusitis. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 63–66.

Острый бактериальный риносинусит (ОБРС) занимает одно из первых мест среди заболеваний ЛОР-органов по обращаемости за медицинской помощью. Около 20 млн человек в США ежегодно переносят ОБРС. Согласно отечественной статистике, в России данное заболевание переносят около 10 млн человек в год, а в структуре ЛОР-стационаров данная патология составляет от 15 до 36% [1, 2].

Этиопатогенез ОБРС преимущественно обусловлен риногенным инфицированием околоносовых пазух через естественные соустья, посредством которых осуществляются аэрация и дренирование пазух [3]. Чаще всего бактериальный синусит является осложнением острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Но поскольку ОРВИ болеют гораздо большее число людей, чем синуситом, можно заключить, что не у всех из них развивается данное осложнение (по данным статистики, лишь у 0,5–2%), что во многом обусловлено состоянием неспецифической резистентности макроорганизма к инфекции. Под воздействием вируса на мерцательный эпителий полости носа и околоносовых пазух эпителиальные клетки теряют реснички, эпителий становится рыхлым, развивается отек слизистой оболочки. В результате данных процессов, а также активного выброса провоспалительных медиаторов развивается воспалительная реакция. Следствием этого являются нарушение аэрации синусов, инaktivация мукоцилиарного клиренса и скопление серозного экссудата в просвете синусов. Снижение скорости мукоцилиарного транспорта позволяет продлить время контакта патогенных бактерий со слизистой оболочкой и способствует бактериальному инфицированию [3–5].

По данным многочисленных исследований, основными возбудителями ОБРС являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, выявляемые у взрослых пациентов в 20–43, 22–35 и 2–10% случаев соответственно [6]. Наиболее значимый из этих микроорганизмов, несомненно, пневмококк – *S. pneumoniae*, так как

частота спонтанной эрадикации данного патогена при ОБРС составляет всего 30%, в то время как для *H. influenzae* и *M. catarrhalis* – 60 и 80% соответственно. Для других возможных возбудителей (анаэробы, стрептококки, включая *Streptococcus pyogenes*, и *Staphylococcus aureus*) вероятность спонтанной эрадикации составляет 50% [6].

Несмотря на значительный арсенал противомикробных средств, которыми располагает современная медицина, одной из наиболее сложных задач в лечении ОБРС, учитывая его бактериальную природу, является выбор антибиотика и метода его введения. Основными факторами, лежащими в основе показаний и выбора антибиотика для лечения пациентов с ОБРС, являются [5]:

- активность воспаления;
- этиологически значимые бактериальные возбудители инфекции;
- их чувствительность к антибиотикам выбора;
- возможные побочные эффекты препарата;
- возраст пациента;
- аллергологический анамнез.

Поскольку точно определить этиологию в каждом случае невозможно, стартовая антибактериальная терапия назначается эмпирически – на основании предполагаемой структуры возбудителей и данных относительно региональных или локальных уровней их антибиотикорезистентности.

Наиболее масштабные данные об антибиотикорезистентности пневмококков в Российской Федерации были получены в многоцентровом проспективном микробиологическом исследовании ПеГАС [7]. В ходе этого исследования, проведенного в 2007–2009 гг. в разных городах РФ, было собрано 715 штаммов пневмококков. Данные о чувствительности пневмококков к пенициллину и амоксициллину свидетельствуют, что в большинстве регионов РФ пневмококки сохраняют высокую чувствительность к пенициллину и особенно к амоксициллину.

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп			
	Основная группа	Группа сравнения	p
Число больных	22	20	нд
Женщины	12	11	нд
Мужчины	10	9	нд
Возраст, лет	35,2±8,6	37,8±3,7	нд
<i>Нозология</i>			
Острый полисинусит*	2	3	нд
Острый гайморит	13	12	нд
Острый гайморозтмоидит	6	5	нд
Острый фронтит	1	-	нд

*Вовлечение более 2 пазух на одной стороне; нд – различия статистически недостоверны.

В отношении гемофильной палочки также подтверждена высокая чувствительность микроорганизма к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату. По данным исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II, резистентность *H. influenzae* к перечисленным антибиотикам в России сохраняется на низком уровне, составляет 0% (1999–2000 гг.) и 0,8% (2004–2005 гг.) [7, 8].

Исход ОБРС напрямую зависит от эффективности антибактериальной терапии. В качестве антибиотиков первого выбора при ОБРС рекомендуется применение аминопенициллинов [5, 9]. Препаратом выбора в данном случае является амоксициллин, рекомендованный для применения в амбулаторных условиях при неосложненном течении ОБРС [4, 5, 10]. Альтернативными препаратами являются пероральные цефалоспорины II–III поколений или аминозащищенные пенициллины. Однако приемлемой природной активностью к пневмококку обладают только пероральные цефалоспорины II поколения, в отличие от представителей III поколения, более ориентированных на грамотрицательную микрофлору. Поэтому приверженность амоксициллину, защищенному клавулановой кислотой, является приоритетной задачей для профилактики колонизации пациента резистентной флорой.

При отсутствии эффекта в течение первых 2–3 сут или в случаях предшествующей в течение последних 3 мес антибиотикотерапии альтернативными стартовыми антибиотиками являются пероральные цефалоспорины II–III поколений. В остальных случаях выбор антибиотика проводится между защищенными аминопенициллинами, макролидами, фторхинолонами [1, 11–13].

Неправильный подбор лекарственного средства и режима дозирования, преждевременное прекращение приема в результате побочных явлений и другие факторы неадекватной антибиотикотерапии могут способствовать развитию резистентности этиологически значимых бактерий и снижению эффективности лечения [14].

Вторым направлением повышения эффективности лечения больных ОБРС является использование комплексной терапии, направленной на различные патогенетические звенья заболевания. С этой целью широко используются топические деконгестанты, назальный душ солевыми растворами. В литературе имеется достаточное количество публикаций о комбинации антибиотика и мукоактивного средства, антибиотика и интраназального глюкокортикостероида.

На практике отмечается, что комплексное применение антибиотика и иммуномодулирующего препарата значительно улучшает эффективность терапии ОБРС. Однако не все исследования в этой области имеют хорошую доказательную базу. Поэтому, учитывая изложенные положения, нами было проведено исследование, целью которого являлась оптимизация антибиотикотерапии у больных ОБРС посредством комбинации амоксициллина клавуланата (Амоксиклав) с иммуномодулятором (ОМ-85).

ОМ-85 является одним из наиболее востребованных иммуномодуляторов в России уже на протяжении нескольких десятилетий. Под воздействием данного лекарственного средства иммунная система претерпевает следующие позитивные изменения:

- происходит продукция специфических антител к введенным бактериальным антигенам;
- активизируется система тканевых макрофагов (клеток, уничтожающих инфекционные агенты в тканях организма);
- увеличивается количество Т-клеток (лимфоцитов плазмы крови, ответственных за специфический иммунный ответ);
- повышается способность тканевых макрофагов и Т-клеток к фагоцитозу (поглощению и уничтожению чужеродных агентов);
- увеличивается выработка слюнными железами, слизистыми оболочками верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта защитных белков – иммуноглобулинов типа А и лизоцима;
- повышается продукция веществ, препятствующих развитию воспалительного процесса;
- снижается концентрация в крови «аллергических» иммуноглобулинов типа Е.

Следует отметить, что ОМ-85 формирует хотя и не очень продолжительный, но достаточно быстрый иммунный ответ. Так что сразу после прохождения профилактического курса можно рассчитывать на повышение резистентности к бактериальным инфекциям. При этом иммунологи утверждают, что корригирующее воздействие препарата ОМ-85 на защитные силы организма охватывает как специфические (направленные против конкретного возбудителя), так и неспецифические (направленные против любого чужеродного агента) звенья иммунной цепи и в целом выражается в следующих общих эффектах: антибактериальный (повышение специфической и неспецифической резистентности к развитию бактериальной инфекции); противовоспалительный; лейкопоэтический (стимулирует продукцию клеток крови лейкоцитарного ряда); десенсибилизирующий (снижает вероятность аллергических реакций); репаративный (повышает способность тканей к быстрому восстановлению) [2].

Материал и методы

Под наблюдением находились 42 пациента (23 женщины, 19 мужчин) в возрасте от 19 до 58 лет (средний возраст 36,6±7,6 года) с диагнозом ОБРС, подтвержденным клинико-анамнестическими данными и результатами лабораторно-инструментальных методов исследования. Все пациенты имели указания на проведение предшествующей настоящему лечению антибиотикотерапии в течение 7–10 дней до начала исследования, которая по тем или иным причинам была прекращена или оказалась неэффективной.

Таблица 2. Динамика субъективной оценки терапии у исследуемых больных

Параметр	0-й день	3-й день	5-й день	7-й день	10-й день
Основная группа	8,1±2,06	4,8±1,26	3,2±1,02	2,1±1,96	
Группа сравнения	7,9±1,98	4,6±1,26	3,2±1,02	2,3±1,96	
<i>p</i>	нд	нд	нд	нд	

Таблица 3. Динамика объективной оценки терапии у исследуемых больных

Параметр	0-й день	3-й день	5-й день	7-й день	10-й день
Основная группа	3,38±0,37	2,33±0,25	1,06±0,13	1,02±0,09	
Группа сравнения	3,53±0,39	2,38±0,34	1,42±0,23	1,82±0,38	
<i>p</i>	нд	нд	нд	нд	

В исследование не включались пациенты, имеющие в анамнезе аллергические реакции на β -лактамы антибиотиков, а также нуждающиеся в одновременном назначении других системных антимикробных препаратов, с тяжелым течением заболевания и/или другими факторами, определяющими целесообразность парентерального введения антимикробных препаратов и госпитализации по любому поводу в предшествующие 14 дней.

Диагноз заболевания устанавливался на основании типичных клинических симптомов и данных рентгенографии.

Учитывая анамнестические данные, для продолжения антибиотикотерапии были определены аминозащищенные пенициллины. В зависимости от тактики лечения больные были рандомизированы на 2 группы (табл. 1). В основной группе (22 человека) схема лечения предусматривала назначение таблетированной формы амоксицилина клавуланата (Амоксиклав) в дозировке 875/125 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7 дней в комбинации с ОМ-85 по 1 таблетке 1 раз в день в течение 10 дней, затем после 20-дневного перерыва последовательно проводились еще 2 курса лечения. В группе сравнения (20 человек) назначался только амоксициллин клавуланат в таблетированной форме в дозировке 875/125 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7 дней. Помимо антибиотика и иммуномодулятора в схему комплексного лечения в обеих группах входили по показаниям топические деконгестанты, интраназальные глюкокортикостероиды, секретолитики, антигистаминные препараты. Распределение дополнительных лекарственных назначений среди обеих групп достоверно не различалось ($p > 0,05$). Метод пункции верхнечелюстных пазух в настоящем исследовании не использовался. Длительность наблюдения составила 1 год.

Ближайший результат лечения оценивался на 10-е сутки и определялся по степени уменьшения субъективных и объективных симптомов ОБРС по 3-бальной системе до и после лечения.

Выделяли следующие параметры оценки:

1. Отсутствие эффекта: сохранение субъективных и объективных признаков ОБРС после лечения.
2. Улучшение: существенное уменьшение субъективных и/или объективных признаков ОБРС после лечения.
3. Выздоровление: полное исчезновение субъективных и объективных симптомов ОБРС после лечения.

Отдаленный результат лечения оценивался через год после окончания лечения и выражался в количестве случаев рецидива заболевания в течение данного периода наблюдения.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам, в основной группе выраженность субъективных ощущений ОБРС (заложенность носа, ринорея, боль в проекции околоносовых пазух, кашель, слабость, нарушение работоспособности), а также объективные симптомы (отек слизистой оболочки носа, ее гиперемия, наличие гнойных выделений в полости носа, боль при пальпации передней стенки верхнечелюстных пазух), представленные в баллах, достоверно уменьшались к 3-м суткам терапии, положительная динамика клинических проявлений прогрессировала к 5-м суткам и стабильно сохранялась к 7-му дню лечения (табл. 2, 3).

У пациентов группы сравнения динамика клинических данных была аналогичной, что позволило достичь сравнимой итоговой эффективности лечения в обеих группах ($p > 0,05$); рис. 1. Суммарная оценка эффективности лечения исследуемых пациентов представлена на рис. 1.

Рис. 1. Сравнительная эффективность проведенного лечения (ближайший результат).

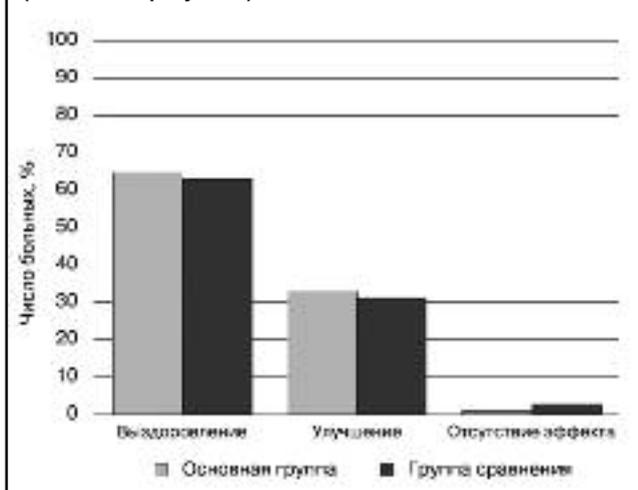
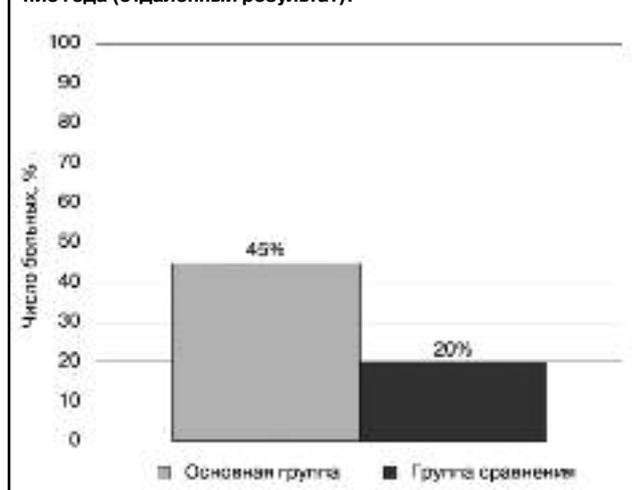


Рис. 2. Число больных с отсутствием рецидива ОБРС в течение года (отдаленный результат).



При анализе ближайшей эффективности лечения отмечены отсутствие достоверных различий между группами, а также хорошая переносимость схем лечения: в основной группе лишь у 1 больного отмечено развитие выраженной крапивницы, которая явилась причиной отмены препарата и назначения другого антибиотика, в группе сравнения у 2 пациентов – аналогичные случаи крапивницы, а у 1 больного – диспептические расстройства (диарея); $p > 0,05$.

Отдаленный результат оценен на основании количества случаев рецидива заболевания в течение года (рис. 2).

Анализ полученных данных показал достоверно большее число пациентов с отсутствием рецидивов заболевания в течение года наблюдения – 10 (45%) человек основной группы против 4 (20%) человек группы сравнения ($p < 0,05$).

Выводы

1. ОБРС является важной медико-социальной проблемой, в лечении которой предпочтение отдается современным антибактериальным средствам.
2. К основным преимуществам амоксицилина/клавуланата следует отнести стабильно высокую чувствительность основных возбудителей ОБРС, предсказуемую фармакокинетику, высокую безопасность и удобный режим приема препарата.
3. Повышение эффективности антибиотикотерапии может достигаться комбинацией с иммуномодуляторами. Так, схема амоксициллин/клавуланат + ОМ-85 продемонстрировала достоверно лучший отдаленный результат (число больных с отсутствием рецидивов заболевания) – 10 (45%) человек основной группы против 4 (20%) человек группы сравнения ($p < 0,05$) при одинаковой безопасности по сравнению со схемой без иммуномодулятора при лечении больных ОБРС.

Литература/References

1. Сакович А.Р. Синуситы: клинико-эпидемиологический анализ. 2009. http://bsmu.by/index.php?option=com_content&view=article&id=1603:2009-10-13-09-17-50&catid=116:32009&Itemid=196 / Sakovich A.R. Sinusity: kliniko-epidemiologicheskii analiz. 2009. http://bsmu.by/index.php?option=com_content&view=article&id=1603:2009-10-13-09-17-50&catid=116:32009&Itemid=196 [in Russian]
2. Шмелев Е.И. Бактериальная иммунокоррекция при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2005; 1: 35–8. / Shmelev E.I. Bakterial'naiia immunokorreksiia pri khronicheskom bronkhite i khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya. 2005; 1: 35–8. [in Russian]
3. Рязанцев С.В. Острый синусит. Подходы к терапии. Методические рекомендации. М., 2003. / Riazantsev S.V. Ostryi sinusit. Podkhody k terapii. Metodicheskie rekomendatsii. M., 2003. [in Russian]
4. Строчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии. Consilium Medicum. 2001; 3 (8): 23–5. / Strachunskiy L.S., Kamanin E.I., Tarasov A.A.

Vliyaniye antibiotikorezistentnosti na vybor antimikrobnnykh preparatov v otorinolaringologii. Consilium Medicum. 2001; 3 (8): 23–5. [in Russian]

5. Янов Ю.К. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита (пособие для врачей). СПб., 2002. / Yanov Yu.K. i dr. Prakticheskie rekomendatsii po antibakterial'noi terapii sinusita (posobie dlia vrachei). SPb., 2002. [in Russian]
6. Hadley JA, Pfaller MA. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57 (Suppl. 3): 47–54.
7. 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. Клини. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006; 8 (1): 48–53. / Kozlov R.S., Sivaia O.V. Shpynev K.V. i dr. Antibiotikorezistentnost' Streptococcus pneumoniae v Rossii v 1999–2005 gg.: rezul'taty mnogotsentrovnykh prospektivnykh issledovaniy PeGAS-I i PeGAS-II. Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2006; 8 (1): 48–53. [in Russian]
8. Козлов Р.С. Состояние антибиотикорезистентности пневмококков в России: 1999–2009 гг. Болезни и антибиотики. 2010; 1 (3): 10–2. / Kozlov R.S. Sostoianie antibiotikorezistentnosti pnevmokokkov v Rossii: 1999–2009 gg. Bolezni i antibiotiki. 2010; 1 (3): 10–2. [in Russian]
9. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010. / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. i dr. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh. Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike. M., 2010. [in Russian]
10. Строчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. М.: 2000. / Strachunskii L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. Antibakterial'naiia terapiya. M.: 2000. [in Russian]
11. Новиков Ю.К. Атипичные пневмонии. Рус. мед. журн. 2002; 10 (20): 915–8. / Novikov Yu.K. Atipichnye pnevmonii. Rus. med. zhurn. 2002; 10 (20): 915–8. [in Russian]
12. Sourgens H, Stenbrede H, Verschcor JS et al. Bioequivalence study at a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator filmcoated tablet. Jnt Clin Pharmacol Ther 2001; 39: 75–82.
13. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 122: 370–3.
14. Филимонова О.Ю., Грудинина С.А., Сидоренко С.В. и др. Антибиотикорезистентность штаммов Haemophilus influenzae, выделенных в Москве с 2002 по 2004 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2004; 12: 14–20. / Filimonova O.Yu., Grudinina S.A., Sidorenko S.V. i dr. Antibiotikorezistentnost' shtammov Haemophilus influenzae, vydelennykh v Moskve s 2002 po 2004 gg. Antibiotiki i khimioterapiya. 2004; 12: 14–20. [in Russian]
15. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Защищенные аминопенициллины: эпоха ренессанса бета-лактамов. РМЖ. 2007; 15: 24–6. / Zaitsev A.A., Sinopal'nikov A.I. Zashchishchennyye aminopenitsilliny: epokha renessansa beta-laktamov. RMZh. 2007; 15: 24–6. [in Russian]
16. Карпов О.И. Флемоклав Сوليутаб – новая лекарственная форма амоксицилина/клавуланата в лечении синусита. Клини. фармакология и терапия. 2006; 15 (4): 1–4. / Karpov O.I. Flemoklav Soliutab – novaia lekarstvennaya forma amoksisillina/klavulanata v lechenii sinusita. Klin. farmakologiya i terapiya. 2006; 15 (4): 1–4. [in Russian]
17. Wald ER. Microbiology of acute and chronic sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 452–6.
18. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 98–104.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Эдже Майя Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием оториноларингологии Клинического медицинского центра ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: ayam75@mail.ru

Овчинников Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: lorent1@mail.ru

Хон Елена Макаровна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: khonlena@mail.ru