**Антибактериальная терапия при острых инфекциях ЛОР-органов**

Профессор А.С. Лопатин

МЦ Управления делами президента РФ, Москва

Инфекционные заболевания ЛОР–органов – весьма обширная группа воспалительных заболеваний, каждое из которых человек переносит несколько раз в жизни. В эту группу входят воспалительные болезни околоносовых пазух (риносинуситы), глотки и миндалин (тонзиллофарингиты, ангины) и среднего уха (отиты). Значение этих заболеваний определяется их чрезвычайной распространенностью, особенно в детском возрасте. Так, в США ежегодно регистрируется 31 миллион случаев острого риносинусита (ОРС). По расчетным данным, в России ОРС ежегодно переносят 10 млн. человек, но и эта цифра выглядит заниженной, так как учитывает только тяжелые манифестированные формы. По данным Национального центра по статистике болезней в США, расходы, связанные с диагностикой и лечением ОРС, в 1996 году составили 5,8 млрд. долларов.

Острый средний отит (ОСО) – одно из самых распространенных заболеваний детского возраста. К трехлетнему возрасту ОСО переносят 71% детей, а за первые 7 лет жизни до 95% детей имеют в анамнезе хотя бы один эпизод этого заболевания [10,11]. По данным HMO (Health Maintenance Organization), у 48% детей отмечаются однократные эпизоды острого перфоративного или неперфоративного среднего отита в первые 6 месяцев жизни или более 2 эпизодов за 12 месяцев жизни.

Точных сведений о распространенности ангин и острых тонзиллофарингитов (ОТФ) нет, однако ясно, что это тоже одни из самых распространенных инфекционных болезней человека. У взрослых типичным является поражение нёбных миндалин, у детей чаще встречается аденоидит – воспаление глоточной миндалины. В раннем детском (до 3 лет) и в преклонном (после 50 лет) возрасте частота возникновения ангин ниже, что связано соответственно с возрастным несовершенством или возрастной инволюцией лимфоидной ткани глотки.

В основе патогенеза ОРС, ОСО и ОТФ лежит воспалительная реакция, развивающаяся обычно на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Вирусное инфицирование слизистой оболочки является первой фазой заболевания. Исследования с использованием компьютерной и магнитно–резонансной томографии показали, что у 90% больных ОРВИ в околоносовых пазухах развивается катаральное воспаление слизистой оболочки, имеется застой секрета [6]. Это фактически означает, что катаральный синусит вирусной этиологии наряду с ринитом, ларингитом и ларинготрахеитом является одним из типичных проявлений ОРВИ. Однако лишь у 2% больных развивается вторичное гнойное воспаление, вызванное присоединением бактериальной инфекции, условия для которой возникают в поврежденной вирусом слизистой оболочке. В условиях нормально функционирующего мукоцилиарного транспорта бактерии не имеют возможности достаточно длительно контактировать с клетками эпителия полости носа. При поражении вирусом реснички слизистой оболочки не могут работать в полную силу, и скорость мукоцилиарного транспорта существенно снижается. В условиях стагнации секрета и снижения парциального давления кислорода в околоносовых пазухах создаются оптимальные условия для развития бактериальной инфекции.

Основными возбудителями ОРС считаются Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae: они высеваются из пазух примерно у 70–75% больных [2,6]. Среди прочих возбудителей называют Moraxella catarrhalis, Staphilococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans и др. Анаэробные бактерии выявляются при РС в 4–11% случаев, и основными из них являются анаэробные стрептококки. Однако спектр возбудителей ОРС может существенно варьировать в зависимости от географических, социально–экономических и прочих условий.

Аналогичный механизм лежит в основе патогенеза ОСО, причем ведущую роль в развитии заболевания играет нарушение проходимости слуховой трубы. Она ведет к созданию отрицательного давления в барабанной полости и транссудации жидкости. Образовавшийся экссудат изначально является стерильным, но после попадания в барабанную полость патогенных бактерий он принимает воспалительный характер. Результаты микробиологического исследования пунктата барабанной полости свидетельствуют о том, что, как и при ОРС, основными возбудителями ОСО являются Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae – именно те микроорганизмы, различные штаммы которых заселяют носоглотку у большинства детей. Эти два микроорганизма составляют в сумме примерно 60% бактериальных возбудителей заболевания [7,11]. Реже высеваются Moraxella catarrhalis (3–10%), Streptococcus pyogenes (2–10%), Staphylococcus aureus (1–5%). Около 20% посевов из барабанной полости оказываются стерильными. Значительная часть ОСО имеет вирусную этиологию. Определенную роль в этиологии ОСО могут иметь Mycoplasma pneumoniae, которая, в частности, способна вызывать буллезный геморрагический мирингит, Chlamydia trachomatis и Chlamydophila pneumoniae.

Примерно 70% ОТФ вызываются вирусами (риновирусы, коронавирусы, респираторный синцитиальный вирус, аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа), среди которых наиболее типичным возбудителем являются риновирусы. Основным бактериальным возбудителем ангин и ОТФ считается -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), наличие которого подтверждается примерно у 31% больных [9]. Среди прочих возможных возбудителей упоминают гемолитические стрептококки других групп, золотистый стафилококк, энтеробактерии, гемофильную палочку.

Существует несколько специфичных форм ОФТ, среди которых важное значение имеют следующие. Острый эпиглоттит – воспаление лимфоидной ткани надгортанника. Возбудителем заболевания чаще бывает Haemophilus influenzae типа В, реже – S. pneumoniae, S. aureus и ряд других возбудителей. Заболевание проявляется высокой температурой, сильными болями в горле, иногда затруднением дыхания. При осмотре гортанным зеркалом или эндоскопом виден резко увеличенный отечный надгортанник, под слизистой оболочкой нередко видны очаги абсцедирования. В тяжелых случаях резко увеличенный надгортанник занимает весь просвет гортаноглотки и приводит к развитию стеноза гортани, который может потребовать трахеостомии.

Ангина боковых (тубофарингеальных) валиков глотки чаще развивается у лиц, перенесших ранее тонзиллэктомию. В этом случае отмечается компенсаторная гиперплазия тубофарингеальных валиков, которые объединяют в себе трубные миндалины и скопления лимфоидной ткани в боковых стенках глотки, которые при воспалении ярко гиперемированы, отечны, содержат мелкие абсцессы, просвечивающие через слизистую оболочку. Клиническая картина почти не отличается от обычной ангины, за исключением характерной иррадиации болей в уши из–за вовлечения трубных миндалин.

Аденоидит – воспаление глоточной миндалины обычно встречается у детей и проявляется затруднением носового дыхания, стеканием слизисто–гнойного отделяемого по задней стенке глотки, шейным лимфаденитом. Задняя риноскопия или, точнее, эндоскопия носоглотки позволяют установить правильный диагноз.

Основными целями лечения при инфекциях ЛОР–органов являются:

снижение длительности и выраженности симптомов заболевания;

предупреждение развития осложнений (орбитальных, внутричерепных, ревматической лихорадки, флегмон и абсцессов);

эрадикация возбудителя.

С этих позиций основным методом лечения инфекций ЛОР–органов является системная антибиотикотерапия, которая базируется на знании типичных возбудителей или на тестировании чувствительности культуры конкретных микроорганизмов, выделенных из пораженной пазухи, глотки или полости среднего уха. Хотя микробиологические исследования и играют определенную роль в выборе оптимального антибиотика, в большинстве случаев этот выбор является эмпирическим. Выбор антибиотика, направленный на конкретного возбудителя, идентифицированного при бактериологическом исследовании, отнюдь не гарантирует успех в связи с высокой вероятностью попадания в исследуемый материал «путевой» микрофлоры при заборе материала [2]. Кроме того, клиническая картина среднетяжелых и тяжелых инфекций диктует необходимость системного назначения антибиотиков, не дожидаясь результатов микробиологического исследования, которое занимает несколько дней.

Прямая бактериоскопия может в какой–то степени предположить вид возбудителя. Наличие в препарате цепочек или пар мелких грамположительных кокков свидетельствует о том, что вероятным возбудителем является стрептококк (пневмококк), крупных грамположительных кокков – стафилококк. Выявление грамотрицательных бактерий обычно свидетельствует о наличии гемофильной палочки, разнообразных микроорганизмов – о смешанной аэробно–анаэробной инфекции. При выборе антибактериального препарата первостепенное значение имеет чувствительность к нему типичных возбудителей заболевания: S. pneumonia и H. influenzae. Растущая в последние годы резистентность этих микроорганизмов ко многим основным антибиотикам является главной проблемой в рациональной антибиотикотерапии бактериальных инфекций. Уже сейчас почти 5% штаммов H. influenzae в России не чувствительны к незащищенным пенициллинам [3].

Острый риносинусит. Эффективность и целесообразность антибиотикотерапии при ОРС зачастую обсуждается с критических позиций, и плацебо–контролируемые исследования нередко дают противоречивые результаты. Это обусловлено двумя основными факторами:

преимущественно вирусной этиологией заболевания;

выраженной тенденцией к спонтанному выздоровлению.

Два недавних исследования вообще не выявили статистически значимых различий между доксициклином и плацебо и амоксициллином и плацебо при лечении ОРС. В последнем из упомянутых исследований клиническая эффективность амоксициллина составила 83%, а плацебо – 77% [8]. В связи с этим считается, что лечению антибиотиками подлежат не все ОРС, а только их среднетяжелые и тяжелые формы. Поскольку дополнительные методы исследования (РГ, КТ, УЗИ и диафаноскопия) не позволяют дифференцировать вирусное и бактериальное поражение ОНП и не являются показателями степени тяжести заболевания, основными критериями при решении вопроса о назначении антибиотика становятся общее состояние и жалобы больного, анамнез и наличие гнойного отделяемого в носовых ходах.

С клинической точки зрения признаками ОРС, вызванного типичными возбудителями (S. рneumoniae и H. influenzae), являются наличие уровня жидкости на рентгенограмме, снижение обоняния и хороший эффект от традиционной терапии. Отличительными чертами ОРС, вызванного другими микроорганизмами, являются наличие зловонных выделений из носа, тотальное снижение пневматизации ОНП на рентгенограмме и более медленная положительная динамика рентгенологической картины на фоне проводимого лечения [5].

Микробиологическое исследование содержимого околоносовых пазух далеко не всегда выявляет истинного возбудителя ОРС, и результаты исследования чувствительности выявленного микроорганизма in vitro не всегда коррелируют с клинической эффективностью конкретных антибиотиков. Причинами этого могут быть значительное усиление антибактериальной активности в результате однонаправленного эффекта антибиотика и его метаболита и способность препарата целенаправленно достигать бактерицидных концентраций в очаге инфекции. Эти качества характерны для макролидных антибиотиков, в частности, кларитромицина, клиническая эффективность которого существенно превышает результаты лабораторного исследования чувствительности.

С учетом спектра типичных возбудителей и российских данных об их антибиотикорезистентности препаратом первого выбора при ОРС является амоксициллин. Адекватная доза для взрослых – 3–3,5 г/сут., для детей – 80–90 мг/кг/сут.; суточную дозу делят на три приема, независимо от еды. Эффект эмпирической антибиотикотерапии должен мониторироваться, и критерием эффективности является, в первую очередь, динамика основных клинических проявлений заболевания (головной боли, выделений, заложенности носа) и общего состояния больного. При отсутствии заметного клинического эффекта по прошествии трех дней следует сменить амоксициллин на антибиотик, активный против пенициллинрезистентных пневмококков и продуцирующих -лактамазы штаммов гемофильной палочки. В этом случае, если лечение проводится амбулаторно, перорально назначают амоксициллин–клавуланат. Маленьким детям препарат назначают в виде порошка для приготовления суспензии. Другим вариантом лечения являются цефалоспорины, в частности, цефуроксим аксетил.

Помимо амоксициллина и цефалоспоринов, в лечении ОРС могут использоваться современные макролиды, например, кларитромицин (Фромилид), который является препаратом выбора при непереносимости препаратов пенициллинового ряда, когда из–за возможности перекрестной аллергии нельзя назначать и цефалоспорины. Исследования последних лет показывают, что по клинической эффективности и показателю эрадикации бактериального возбудителя кларитромицин ничем не уступает защищенным пенициллинам и цефалоспоринам. Кроме того, установлено, что кларитромицин обладает иммуностимулирующими свойствами. В частности, он повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, увеличивает дегрануляцию фагоцитов, бактерицидную активность лейкоцитов, а также увеличивает активность Т–киллеров.

Кларитромицин обладает местным противовоспалительным действием, которое обусловлено торможением продукции цитокинов, уменьшением гиперсекреции слизи и мокроты в дыхательных путях и вязкости мокроты. Эти свойства кларитромицина могут оказывать дополнительный эффект (помимо антибактериального) при лечении хронических инфекций ЛОР–органов, таких как отит, синусит.

В большинстве исследований отмечается хорошая переносимость кларитромицина. По сводным данным контролируемых исследований, при лечении кларитромицином нежелательные явления наблюдались у 19,6% пациентов, среди которых чаще регистрировались тошнота (3%), диарея (3%), диспепсия (2%), боли в животе (2%), головная боль (1%). В сравнительных исследованиях показано, что частота побочных явлений при применении кларитромицина была одинаковой с азитромицином, рокситромицином, амоксициллином и меньшей по сравнению с эритромицином.

Фромилид (кларитромицин) выпускается в таблетках для приема внутрь (250 и 500 мг).У взрослых при остром тонзиллофарингите кларитромицин назначают внутрь в дозе 250 мг каждые 12 ч; длительность лечения составляет 10 дней. При более тяжелом течении синусита, а также подозреваемой или документированной инфекции, вызванной H. influenzae, дозу кларитромицина целесообразно увеличить до 500 мг каждые 12 ч. У детей кларитромицин назначают из расчета 7,5 мг/кг 2 раза в день.

Если больной госпитализирован и предпочтительным является внутримышечный путь введения, возможно назначение ингибиторозащищенного антибиотика пенициллиновой группы – ампициллин–сульбактама либо цефалоспоринов: цефотаксима или цефтриаксона. Оптимальными препаратами для внутривенного введения являются амоксициллин–клавуланат, кларитромицин и цефалоспорины.

Препаратами второго выбора, которые назначают в случае неэффективности первого курса анибиотикотерапии, в настоящее время являются фторхинолоны III–IV поколений: левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин. Спектр антимикробного действия этой группы препаратов максимально адаптирован к возбудителям инфекций ВДП, и их калькулируемая бактериологическая эффективность приближается к 100%, что подтверждается и исследованиями, проведенными в России. При разработке новых фторхинолонов был устранен недостаток препаратов I–II поколения – низкая эффективность в отношении S. pneumonia, характерная, в частности, для ципрофлоксацина. Главным побочным эффектом фторхинолонов III–IV поколения является их негативное действие на растущую соединительную и хрящевую ткань, поэтому эти препараты противопоказаны детям и подросткам. В этой ситуации препаратами второй линии у больных моложе 16 лет опять становятся современные макролидные антибиотики.

Острый средний отит. Далеко не все формы ОСО требуют назначения антибиотиков, так как при неосложненном течении этого заболевания 80–90% детей выздоравливают и без антибактериальной терапии. В этих случаях бывает достаточным назначение анальгетиков, препаратов местного действия, тепловых процедур, туалета и анемизации слизистой оболочки полости носа. При снижении температуры, уменьшении болей в ухе и симптомов интоксикации можно ограничиться одной симптоматической терапией. Больные ОСО, не получающие системную антибиотикотерапию, должны находиться под наблюдением врача для того, чтобы в случае отсутствия клинического улучшения в течение первых 24–48 часов была возможность провести повторное обследование и соответствующим образом скорректировать лечение. Считается обязательным назначение антибиотиков во всех случаях ОСО у детей менее двух лет (при отоскопически подтвержденном диагнозе!), а также пациентам с иммунодефицитными состояниями [1]. Лечение антибиотиками снижает риск развития мастоидита и внутричерепных осложнений ОСО.

Как и при ОРС, первоначальный выбор антибиотика при ОСО обычно бывает эмпирическим. Стандартный протокол антимикробной терапии, приводимый во многих клинических рекомендациях, мало отличается от того, что было сказано по поводу лечения ОРС. С учетом типичных возбудителей и российских данных об антибиотикорезистентности препаратом первого выбора при ОСО является амоксициллин. Адекватная доза для детей – 80–90 мг/кг/сут., для взрослых – 3–3,5 г/сут., разделенная на три приема, независимо от еды. При отсутствии достаточного клинического эффекта по прошествии трех дней следует сменить амоксициллин на антибиотик, активный против пневмококков с высоким уровнем пенициллинорезистентности и -лактамазопродуцирующих штаммов гемофильной палочки: либо амоксициллин–клавуланат, либо цефалоспорины (цефуроксим аксетил внутрь или цефтриаксон в/м 1 раз в сутки в течение трех дней).

Острый тонзиллофарингит/ангина. Антибактериальная терапия при этих заболеваниях имеет следующие цели:

снижение выраженности симптомов болезни и ее продолжительности;

снижение риска развития ревматической лихорадки;

уменьшение частоты гнойных осложнений (паратонзиллит, флегмона шеи);

профилактика распространения стрептококковой инфекции.

У пациентов с болями в горле, насморком, кашлем, гиперемией глотки и отсутствием лихорадки, как правило, имеет место вирусная инфекция, при которой нет необходимости в назначении антибиотиков. Решение вопроса о назначении системной эмпирической антибиотикотерапии при ОТФ базируется на наличии четырех основных клинических критериев болезни: налета на миндалинах, болезненности шейных лимфоузлов, повышения температуры и отсутствии кашля. Больным с экссудативным ОТФ, лихорадкой и шейным лимфаденитом при отсутствии кашля (3–4 упомянутых признака) показано системное назначение антибиотика ввиду высокой вероятности БГСА–инфекции. При наличии 1 или 2 из упомянутых признаков антибактериальная терапия назначается только при положительном результате культурального исследования либо положительном ответе экспресс–анализа. Последний метод диагностики БГСА–инфекции основан на идентификации стрептококкового антигена в мазках из глотки путем ферментативной или кислотной экстракции антигена с последующей его агглютинацией, демонстрирующей образование комплекса «антиген–антитело».

Антибактериальная терапия при ОТФ направлена на эрадикацию основного возбудителя ангин и метатонзиллярных осложнений – БГСА. Препаратом выбора является феноксиметилпенициллин [4,12] достоинствами которого являются узкий и целенаправленный спектр действия, хорошая переносимость, минимальное воздействие на нормальную микрофлору желудочно–кишечного тракта и низкая цена. При рецидивирующих ангинах/ОФТ лечение рекомендуют начинать с амоксициллина–клавуланата или макролидных антибиотиков (азитромицина, кларитромицина, мидекамицина), которые дают, по крайней мере, не меньший процент эрадикации возбудителя. Эрадикация БГСА обычно достигается и пероральным приемом цефалоспоринов, однако более широкий спектр действия и более сильное воздействие на нормальную микрофлору кишечника ставят их в разряд альтернативных лекарственных средств. В случае клинической неэффективности первого курса эмпирической антибиотикотерапии необходимо микробиологическое исследование мазков из зева и определение чувствительности выявленного возбудителя. При выраженной клинической симптоматике и симптомах интоксикации показано парентеральное введение антибиотиков.

Известно, что БГСА вызывает не более трети ОТФ и далеко не всегда его присутствие в глотке коррелирует с тяжестью клинической картины. Лишь у 30–50% людей микробиологическая идентификация БГСА в глотке подтверждается клиническими проявлениями. В связи с этим Американская академия педиатрических инфекций не рекомендует проведение повторных курсов антибиотикотерапии пациентам, у которых из зева высевается БГСА. Исключение составляют только дети с отягощенным семейным анамнезом по ревматизму [12]. Разнообразие форм воспалительных заболеваний глотки и их возбудителей делает обоснованным назначение препаратов с более широким, чем у пенициллина, спектром антимикробного действия – в первую очередь, современных макролидов (кларитромицин).

Особого внимания требует лечение гортанной ангины (эпиглоттита). Для предотвращения развития стеноза гортани требуется срочная госпитализация и парентеральное назначение цефалоспоринов (цефотаксим, цефтриаксон) или амоксициллина–клавуланата. При наличии явного абсцедирования надгортанника (оно подтверждается при непрямой ларингоскопии) обязательно вскрытие абсцесса гортанным ножом.

**Список литературы**

1. Косяков С.Я., Лопатин А.С. Современные принципы лечения острого среднего, затянувшегося и рецидивирующего острого среднего отита. РМЖ 2002; 10, №20: 903–909.

2. Лопатин А.С. Острые воспалительные заболевания околоносовых пазух. Справочник поликлинического врача 2002; №1: 29–32.

3. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии. Consilium Medicum 2002: 3, №8: 352–357.

4. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная терапия. Руководство для врачей. СD. – 2002.

5. Тарасов А.А. Особенности клинической картины и обоснование выбора антибиотиков при остром бактериальном синусите различной этиологии. Автореф. дис. канд. мед. наук. Смоленск, 2003.

6. Antimicrobial Treatment Guidelines for Acute Bacterial Rhinosinusitis / Sinus and Allergy Partnership. Otolaryngol. Head Neck Surg 2000; 123, N1, Part 2: S1–S32.

7. Bergeron MG, Ahroheim C, Richard JE et al. Comparative efficacies of erythromycin–sulfisoxazole and cefaclor in acute otitis media: a double blind randomized trial. Pediatr Infect Dis J 1987; 6: 654–660.

8. van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, Peeters MF. Primary–care–based randomised placebo–controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. Lancet 1997; 349: 683–687.

9. Dagnelie CF. Sore Throat in General Practice. A Diagnostic and Therapeutic Study. Thesis. Rotterdam, 1994.

10. Daly KA, Brown JE, Lindgren BR et al. Epidemiology of otitis media onset by six months of age. Pediatrics 1999; 103: 1158–66.

11. Healy GB. Otitis media and middle ear effusions. In: Ballenger JJ, Snow JB, Ed. Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery. 15th edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 1003–1009.

12. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: Background. Ann Emerg Med 2001; 37: 711–719.