

На правах рукописи

ТАРАСОВ Александр Анатольевич

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ОБОСНОВАНИЕ  
ВЫБОРА АНТИБИОТИКОВ ПРИ ОСТРОМ БАКТЕРИАЛЬНОМ  
СИНУСИТЕ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

14.00.04 – болезни уха, горла и носа

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Смоленск – 2003

Работа выполнена в Смоленской государственной медицинской академии.

**НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:**

доктор медицинских наук, профессор СТРАЧУНСКИЙ Л.С.

доктор медицинских наук, профессор КАМАНИН Е.И.

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**

доктор медицинских наук, профессор СТАРОБУБЦЕВ А.К.

доктор медицинских наук, профессор ЛОПАТИН А.С.

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:** Волгоградская государственная медицинская академия.

Защита диссертации состоится “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2003 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.097.02 Смоленской государственной медицинской академии (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан “ \_\_\_\_\_ ” апреля 2003 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

д.м.н.

КОСЕНКОВА Т.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность работы.**

Острый бактериальный синусит (ОБС) занимает одно из первых мест среди заболеваний ЛОР-органов по обращаемости за медицинской помощью (Б.В. Шеврыгин, 1998; И.В. Фанта, 2000). По данным зарубежных исследователей, в США им ежегодно болеет около 20 миллионов человек, а затраты на лечение составляют около 2 миллиардов долларов в год (W.J. McIsaac et al., 1998). Известно, что данное заболевание чревато орбитальными и внутричерепными осложнениями. Но, пожалуй, большее значение, с точки зрения частоты встречаемости, имеет то, что при неадекватном лечении синусит может принимать хроническую форму с обострениями, снижающую работоспособность, способствующую возникновению и прогрессированию бронхиальной астмы, а также влияющую на иммунную систему (E. Peters et al., 1999; V. Pora et al., 1999).

В комплекс терапии ОБС обязательно входят антибиотики. Своевременная и рациональная антибиотикотерапия является исключительно важным фактором, лимитирующим как появление осложнений, так и хронизацию процесса. Целенаправленная этиотропная терапия предполагает назначение препарата активного против микроорганизма вызвавшего заболевание в конкретном случае. Но считается, что при синусите сделать это можно, только проведя бактериологический анализ материала полученного при пункции пораженного синуса, что не всегда возможно. Поэтому в подавляющем большинстве случаев выбор антибиотика происходит эмпирически. В свою очередь эмпирический подход базируется с одной стороны на знаниях о спектре основных возбудителей и их чувствительности к антибиотикам, с другой на клинической эффективности тех или иных антибиотиков подтвержденной в рандомизированных клинических исследованиях (J.X. Lacroix et al., 2002; M. Lindbaek et al., 2002).

В последние годы во всем мире отмечается нарастание резистентности возбудителей ОБС к антибиотикам (пенициллину, амоксициллину, макролидам, ко-тримоксазолу и другим) (M.R. Jacobs et al., 1999; G.V. Doern et al., 2001; M.E. Jones et al., 2002). В ряде стран в связи с этим рассматриваются вопросы об изменении схем антибактериальной терапии (G.A. Pankey et al., 1997; K. Seikel et al., 1997).

В России до настоящего времени существуют противоречивые данные о структуре возбудителей ОБС. Еще большие проблемы связаны с чувствительностью возбудителей. Очень мало достоверных данных о чувствительности *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (которые по данным зарубежных авторов являются основными возбудителями ОБС). Кроме того, в России для большинства микробиологических лабораторий определение чувствительности *S.pneumoniae* и *H.influenzae* к антибиотикам сопряжено с определенными трудностями из-за отсутствия четких методических рекомендаций (О.И. Кречикова с соавт., 2000; Т.М. Богданович с соавт., 2000).

### **Цель работы.**

Обосновать выбор антибиотиков для этиотропной и эмпирической терапии острого бактериального синусита исходя из клинических проявлений заболевания.

### **Задачи исследования.**

1. Исследовать структуру микрофлоры, вызывающей острые бактериальные синуситы.
2. Изучить фармакодинамику современных антибиотиков в отношении основных возбудителей острых бактериальных синуситов.
3. Изучить клинические проявления, течение и исходы острого бактериального синусита в зависимости от возбудителя.

4. Сравнить клиническую эффективность и переносимость амоксициллина и амоксициллина/клавуланата при лечении острого бактериального синусита.
5. Разработать клинические рекомендации по этиотропной и эмпирической антибактериальной терапии острых бактериальных синуситов.

### **Научная новизна.**

Впервые:

- в России проведено многоцентровое исследование спектра бактериальных возбудителей острых синуситов и их чувствительности к антибиотикам,
- проведено сравнение клинико-рентгенологических проявлений, течения и исходов острого бактериального синусита в зависимости от этиологии,
- предложен алгоритм эмпирического выбора антибиотиков при остром синусите.

### **Практическая значимость работы.**

Установленная структура возбудителей острого бактериального синусита, фармакодинамические характеристики различных антибиотиков по отношению к основным возбудителям и клинические особенности заболевания различной этиологии могут служить основанием для эмпирического планирования антибактериальной терапии. Предложенный алгоритм антибактериальной терапии острого синусита позволяет уменьшить число случаев необоснованного и нерационального применения антибиотиков, сократить сроки и снизить себестоимость лечения.

### **Внедрение результатов исследования.**

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, применяются в работе отоларингологического отделения Смоленской областной клинической больницы и поликлиник г. Смоленска. Основные положения работы излагаются на лекциях и семинарах при проведении занятий со студентами и интернами на

кафедрах оториноларингологии и клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Для назначения эмпирической терапии острый бактериальный синусит целесообразно разделять на синусит вызванный основными (*S.pneumoniae* и *H.influenzae*) и не основными (другие бактерии) возбудителями. Дифференциальная диагностика между этими двумя группами может проводиться по клинико-рентгенологическим данным.
2. С фармакодинамической и клинической точек зрения, амоксициллин и амоксициллин/клавуланат являются равноценными препаратами по отношению к основным возбудителям острых бактериальных синуситов.

### **Апробация работы.**

Материалы диссертации доложены на V международной конференции МАКМАХ (г. Москва, 2002), на заседании Смоленского областного общества оториноларингологов (2002), конференции молодых ученых СГМА (Смоленск, 2003), 55-й итоговой научно-практической конференции молодых ученых ВГМУ "Актуальные вопросы современной медицины и фармации" (г. Витебск, Республика Беларусь, 2003).

### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 6 – в центральной и 2 – в международной печати.

### **Структура и объём работы.**

Диссертация изложена на 134 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 17 рисунками.

Библиографический указатель содержит 139 источников, в том числе 33 отечественных и 106 иностранных научных работ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выявления спектра и преобладающих возбудителей ОБС, а так же для определения фармакодинамики антибиотиков в отношении основных возбудителей проведено микробиологическое исследование 233 образцов содержимого максиллярных синусов у пациентов с острым синуситом в возрасте от 11 до 79 лет, из них 100 (42,1%) мужчин и 133 (57,9%) женщины. В исследовании принимали участие 3 центра в гг. Смоленске (106 образцов), Москве (88 образцов) и Санкт-Петербурге (39 образцов).

Клинический материал, полученный при пункции и аспирации из максиллярных синусов, помещался на транспортную среду Port-A-Cul<sup>®</sup> (BBL, США) или Soran-Bovezzo (bioMerieux, Италия) и передавался в центральную лабораторию в г. Смоленске (микробиологическая лаборатория ЦГСЭН в Смоленской области).

Выделение и идентификацию возбудителей проводили с использованием стандартных процедур и биохимических тестов. Для изучения фармакодинамики антибактериальных препаратов определяли чувствительность выделенных штаммов *S.pneumoniae* и *H.influenzae* к антибиотикам и распределение штаммов по МПК различных антибиотиков. Исследование чувствительности проводили согласно рекомендациям NCCLS 2002 (National Committee for Clinical Laboratory Standards, США, 2002) методом микроразведений в бульоне. Контроль качества осуществляли с помощью контрольных штаммов *S.pneumoniae* ATCC 49619, *H.influenzae* ATCC 49247 и ATCC 49766.

Набор антибиотиков при тестировании *S.pneumoniae* включал пенициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефотаксим, цефепим, клиндомицин эритромицин, азитромицин, кларитромицин, тетрациклин, ко-

тримоксазол, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин. При тестировании *H.influenzae* – ампициллин, амоксициллин/клавуланат, цефуроксим, цефотаксим, цефепим, азитромицин, кларитромицин, хлорамфеникол, тетрациклин, ципрофлоксацин и ко-тримоксазол.

Параллельно микробиологическому, было проведено сравнительное рандомизированное клиническое исследование, которое ставило 2 задачи: сравнить клиническую эффективность и переносимость амоксициллина и амоксициллина/клавуланата при лечении ОБС и изучить клинические проявления, течение и исходы ОБС в зависимости от возбудителя. Исследование проводилось в соответствии с положениями GCP (Good Clinical Practice) и включало клиническое наблюдение и микробиологическое исследование содержимого максиллярных синусов полученного при их пункции. В ходе исследования было пролечено 130 пациентов с острым синуситом в возрасте от 15 до 75 лет, из них 40 мужчин и 90 женщин. По 65 человек согласно рандомизационному коду принимали амоксициллин или амоксициллин/клавуланат в течение 10 дней. Исследуемые препараты назначались в виде монотерапии.

Обработка данных была проведена с использованием пакета статистических программ SAS для Windows, версия 8.01 (SAS Institute, США) с использованием технологии двойного слепого ввода данных и автоматического сравнения введенных результатов, для выявления возможных ошибок ввода. Для сравнительных оценок применялись модель дисперсионного анализа ANOVA либо критерий Крускала-Уоллиса и точный критерий Фишера (в зависимости от типа данных). Для выявления зависимостей использовалось статистическое моделирование.



## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Микрофлора выделена у 152 (65,2%) из 233 пациентов. Отрицательный результат отмечен у 81 (34,8%) больного. Число положительных результатов было примерно одинаковым в центрах Смоленска и Санкт-Петербурга – 83 из 106 (78,3%) и 28 из 39 (71,8%) соответственно и значительно ниже в Московском центре – 41 из 88 (46,6%) (рис 1).

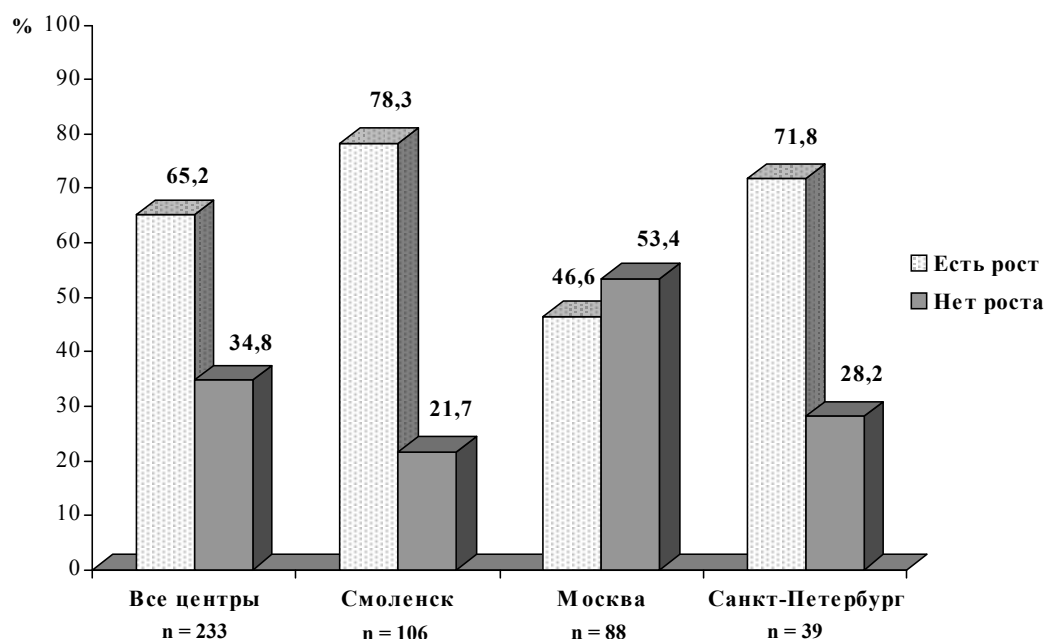


Рис.1. Частота выделения возбудителей из пунктата максиллярных синусов.

Всего идентифицировано 174 штамма аэробных бактерий. Причем монокультура выделена у 130 (85,5%), а микробные ассоциации у 22 (14,5%) пациентов. Во всех центрах наиболее частым возбудителем был *S.pneumoniae*. Но если в центрах Смоленска и Санкт-Петербурга он выделялся в 43 и 16 случаях, что составили 46,2% и 47,1% соответственно, то из образцов Московского центра он был выделен только в 14 (29,8%) случаях. Вторым наиболее частым возбудителем в Смоленске и Санкт-Петербурге была *H.influenzae* 26 (28,0%) и 8 (23,5%) штаммов соответственно, а в Москве β-гемолитические стрептококки не группы А 12 (25,5%) штаммов. На третьем месте в Смоленске и Санкт-Петербурге шли β-гемолитические стрептококки не группы А 11 (11,8%) и 4 (11,8%) штамма соответственно, в Москве *H.influenzae*

10 (21,3%) штаммов. В Смоленске и Москве было выделено 7 и 5 штаммов *Streptococcus pyogenes*, что составило 7,5% и 10,6% от всех выделенных в центрах штаммов соответственно. Другие бактерии во всех центрах выделялись в незначительном числе случаев (табл. 1).

Таблица 1. Спектр возбудителей острого бактериального синусита в разных центрах.

Возбудитель	Всего		Центр					
			Смоленск		Москва		С.-Петербург	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	73	42,0	43	46,2	14	29,8	16	47,1
<i>Haemophilus influenzae</i>	44	25,3	26	28,0	10	21,3	8	23,5
β-гемолитические стрептококки не группы А	27	15,5	11	11,8	12	25,5	4	11,8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	12	6,9	7	7,5	5	10,6	0	0
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	4	2,3	1	1,1	2	4,3	1	2,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1,7	1	1,1	1	2,1	1	2,9
Viridans streptococci	2	1,1	0	0	1	2,1	1	2,9
<i>Esherichia coli</i>	2	1,1	0	0	1	2,1	1	2,9
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	1,1	2	2,2	0	0	0	0
Негемолитический стрептококк	2	1,1	2	2,2	0	0	0	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,6	0	0	1	2,1	0	0
<i>Streptococcus oralis</i>	1	0,6	0	0	0	0	1	2,9
<i>Gemella</i> spp.	1	0,6	0	0	0	0	1	2,9
Всего	174	100	93	100	47	100	34	100

Статистически достоверных различий в спектре преобладающих возбудителей острого синусита между центрами не отмечалось ( $p > 0,1$ ) (рис.2).

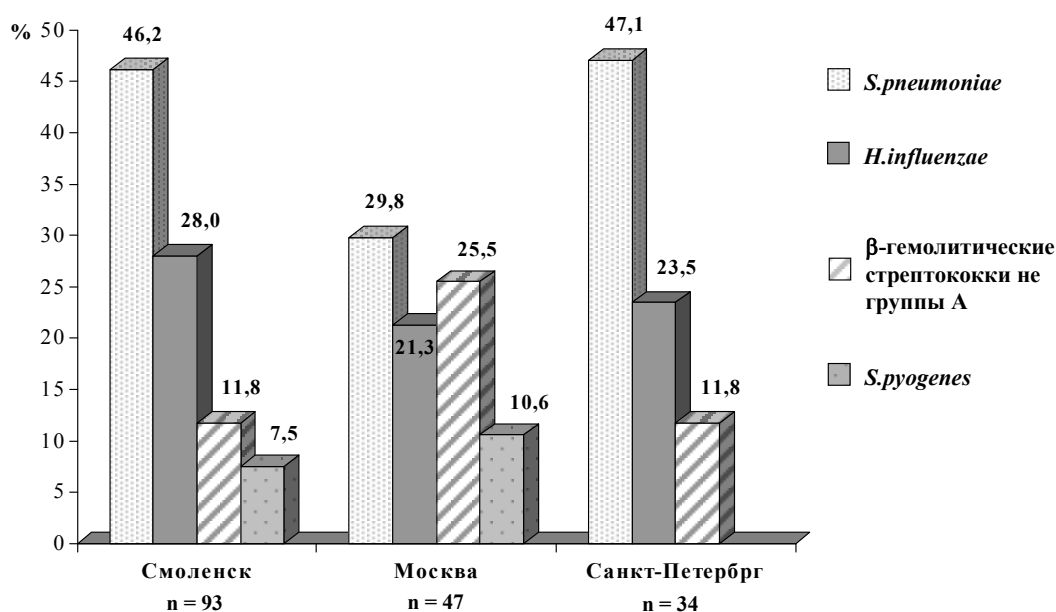


Рис. 2. Преобладающие возбудители острого бактериального синусита в разных центрах.

Выделенные микробные ассоциации были представлены в 11 случаях *S.pneumoniae* + *H.influenzae*, в 5 – *H.influenzae* + β-гемолитические стрептококки, в 3 – *H.parainfluenzae* + β-гемолитические стрептококки, по 1 случаю *S.aureus* + β-гемолитический стрептококк группы F, *S.oralis* + *H.parainfluenzae* и β-гемолитический стрептококк группы G + негемолитический стрептококк (рис. 3).

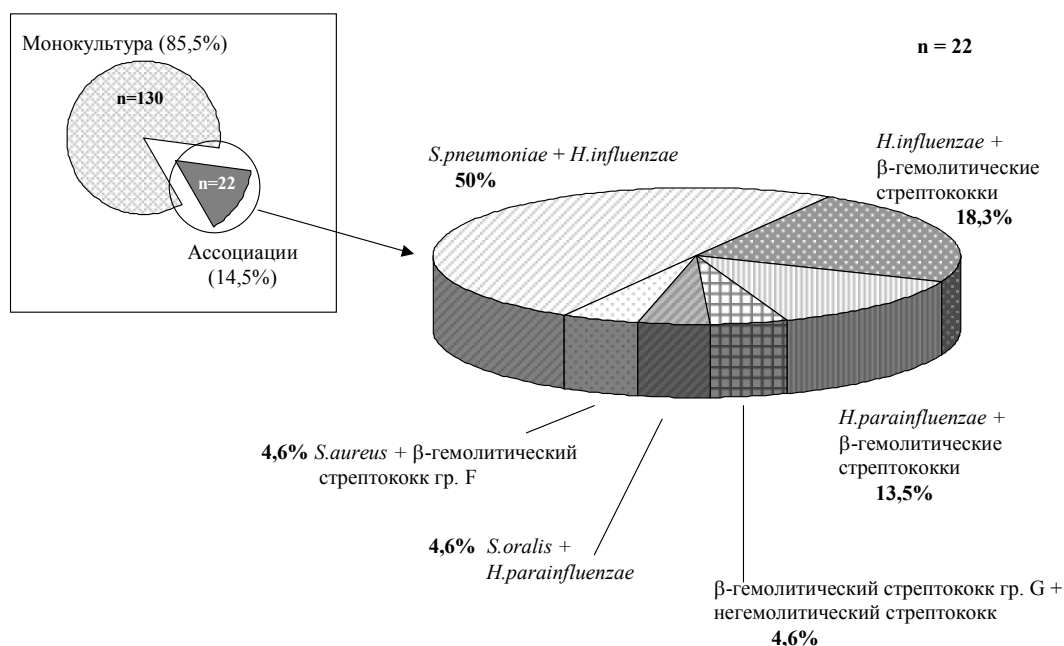


Рис. 3. Микробные ассоциации, выделенные при остром бактериальном синусите.

При изучении фармакодинамики антибактериальных препаратов установлено, что среди 68 протестированных штаммов *S.pneumoniae* (5 штаммов не тестировались из-за их гибели) не было резистентных к амоксициллину (МПК<sub>90</sub> 0,032 мг/л), амоксициллину/клавуланату (МПК<sub>90</sub> 0,032 мг/л), цефотаксиму (МПК<sub>90</sub> 0,016 мг/л), цефепиму (МПК<sub>90</sub> 0,064 мг/л), левофлоксацину (МПК<sub>90</sub> 0,5 мг/л), моксифлоксацину (МПК<sub>90</sub> 0,125 мг/л). Отмечено мономодальное распределение исследованных штаммов по МПК данных антибиотиков. При этом наиболее высокой активностью *in vitro* обладали цефотаксим, амоксициллин и амоксициллин/клавуланат.

К пенициллину были умеренно-резистентными 5 (7,4%) штаммов (МПК 0,125-0,5 мг/л). В то же время, для всех чувствительных штаммов МПК пенициллина составляла 0,064 мг/л, т.е. находилась вплотную к пограничной

точке между чувствительными и умеренно-резистентными штаммами. Такое распределение позволяет прогнозировать возможный быстрый рост резистентности *S.pneumoniae* к пенициллину.

Установлена хорошая активность *in vitro* клиндамицина (МПК<sub>90</sub> 0,064 мг/л) и макролидов (МПК<sub>90</sub> для эритромицина 0,064 мг/л, азитромицина 0,125 мг/л, кларитромицина 0,032 мг/л). По МПК этих антибиотиков распределение штаммов также носило мономодальный характер. Только 1 (1,5%) штамм был резистентным к клиндамицину (МПК 1 мг/л), эритромицину (МПК 2 мг/л), азитромицину (МПК 8 мг/л) и кларитромицину (МПК 2 мг/л).

При определении МПК тетрациклина и ко-тримоксазола выявлено бимодальное распределение штаммов *S.pneumoniae* с образованием чувствительной и резистентной популяций. При этом к тетрациклину были резистентными 20 (29,4%) штаммов, из них 1 (1,5%) был умеренно-резистентным (МПК 4 мг/л) и 19 (27,9%) резистентными (МПК 8-64 мг/л). К ко-тримоксазолу были резистентными 22 (32,4%) штамма, из них 20 (29,5%) умеренно-резистентными (МПК 1-2 мг/л) и 2 (2,9%) резистентными (МПК 4 мг/л). Среди 46 чувствительных к ко-тримоксазолу штаммов 18 располагались рядом с пограничной точкой, что также говорит о возможном последующем росте резистентности.

К хлорамфениколу были резистентны 4 (5,9%) штамма (МПК 8-16 мг/л). Диапазон МПК ципрофлоксацина составил 0,5-4 мг/л МПК<sub>50</sub> 1 мг/л, МПК<sub>90</sub> 2 мг/л.

Из 5 штаммов умеренно-резистентных к пенициллину 4 были также резистентны к другим антибиотикам. Из них 1 к ко-тримоксазолу, 2 к ко-тримоксазолу и тетрациклину и 1 к клиндамицину, эритромицину, азитромицину, кларитромицину, тетрациклину и ко-тримоксазолу (табл. 2).

Все штаммы *H.influenzae* были чувствительны к амоксициллину/клавуланату (МПК<sub>90</sub> 2 мг/л), цефуроксиму (МПК<sub>90</sub> 2 мг/л), цефотаксиму (МПК<sub>90</sub> 0,03 мг/л), цефепиму (МПК<sub>90</sub> 0,125 мг/л), азитромицину (МПК<sub>90</sub> 2 мг/л),

Таблица 2. Чувствительность *S.pneumoniae* к антибиотикам по результатам определения МПК методом разведений в бульоне.

Препарат	Критерии интерпретации	Число штаммов	P, %	У/Р, %	Ч, %	МПК <sub>50</sub> мг/л	МПК <sub>90</sub> мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Пенициллин	Ч≤0,064 P≥2	68	0	7,4	92,6	0,064	0,064	0,064-0,5
Амоксициллин	Ч≤2 P≥8	68	0	0	100	0,032	0,032	0,032-0,125
Амоксициллин/ клавуланат	Ч≤2 P≥8	68	0	0	100	0,032	0,032	0,032-0,125
Цефотаксим	Ч≤1 P≥4	68	0	0	100	0,008	0,016	0,008-0,064
Цефепим	Ч≤1 P≥4	68	0	0	100	0,032	0,064	0,008-0,25
Клиндамицин	Ч≤0,25 P≥1	68	1,5	0	98,5	0,032	0,064	0,016-1
Эритромицин	Ч≤0,25 P≥1	68	1,5	0	98,5	0,032	0,064	0,016-2
Азитромицин	Ч≤0,5 P≥2	68	1,5	0	98,5	0,064	0,125	0,032-8
Кларитромицин	Ч≤0,25 P≥1	68	1,5	0	98,5	0,032	0,032	0,016-2
Тетрациклин	Ч≤2 P≥8	68	27,9	1,5	70,6	0,25	16	0,25-64
Ко-тримоксазол	Ч≤0,5 P≥4	68	2,9	29,4	67,6	0,5	2	0,064-4
Хлорамфеникол	Ч≤4 P≥8	68	5,9	0	94,1	2	4	1-16
Ципрофлоксацин	—	68	-	-	-	1	2	0,5-4
Левифлоксацин	Ч≤2 P≥8	68	0	0	100	0,5	0,5	0,5-1
Моксифлоксацин	Ч≤1 P≥4	68	0	0	100	0,125	0,125	0,125-0,25

Примечание: P – Резистентные; У/Р – Умеренно резистентные; Ч – Чувствительные

ципрофлоксацину (МПК<sub>90</sub> 0,03 мг/л), тетрациклину (МПК<sub>90</sub> 0,5 мг/л) и хлорамфениколу (МПК<sub>90</sub> 0,5 мг/л). Было выявлено 2 (4,5%) штамма умеренно-резистентных к ампициллину (МПК 2 мг/л) и 4 (9,1%) к кларитромицину (МПК 16 мг/л). Распределение штаммов по МПК этих антибиотиков носило мономодальный характер. Наибольшая активность *in vitro* отмечена для цефотаксима, цефепима, ципрофлоксацина и амоксициллина/клавуланата.

Выявленная *in vitro* резистентность к кларитромицину не может быть в полной мере применима к предсказанию клинической эффективности, так как *in vivo* кларитромицин образует активный метаболит 14-гидроксикларитромицин в 2-4 раза превосходящий исходный субстрат по активности в отношении *H.influenzae*.

К ко-тримоксазолу были резистентными 8 (18,2%) штаммов, из них 2 (4,6%) умеренно-резистентными (МПК 1-2 мг/л) и 6 (13,6%) резистентными (МПК 4-8 мг/л). Распределение МПК было бимодальным, с образованием чувствительной и резистентной популяций. При этом число штаммов

уменьшалось при приближении к зоне умеренной резистентности и вновь возрастало в зоне резистентности (табл. 3).

Таблица 3. Чувствительность *H.influenzae* к антибиотикам по результатам определения МПК методом разведений в бульоне.

Препарат	Критерии интерпретации	Число штаммов	Р, %	У/Р, %	Ч, %	МПК <sub>50</sub> мкг/л	МПК <sub>90</sub> мкг/л	Диапазон МПК, мг/л
Ампициллин	Ч≤1 Р≥4	44	0	4,5	95,5	0,25	0,5	0,125-2
Амоксициллин/ клавуланат	Ч≤4 Р≥8	44	0	0	100	0,5	1	0,032-4
Цефуроксим	Ч≤4 Р≥16	44	0	0	100	0,5	2	0,064-4
Цефотаксим	Ч≤2	44	0	0	100	0,032	0,032	0,032-0,25
Цефепим	Ч≤2	44	0	0	100	0,064	0,125	0,032-0,5
Азитромицин	Ч≤4	44	0	0	100	1	2	0,5-2
Кларитромицин	Ч≤8 Р≥32	44	0	9,1	90,9	8	8	2-16
Ципрофлоксацин	Ч≤1	44	0	0	100	0,032	0,032	0,032-0,25
Тетрациклин	Ч≤2 Р≥8	44	0	0	100	0,5	0,5	0,25-1
Хлорамфеникол	Ч≤2 Р≥8	44	0	0	100	0,5	0,5	0,064-2
Ко-тримоксазол	Ч≤0,5 Р≥4	44	13,6	4,6	81,8	4	4	0,032-8

Примечание: Р – Резистентные; У/Р – Умеренно резистентные; Ч – Чувствительные

Таким образом, полученные данные позволяют выделить основных возбудителей ОБС, которыми являются *S.pneumoniae* и *H.influenzae*. Эти результаты согласуются с исследованиями ряда авторов (I. Brook, 2000; J.M. Gwaltney, 1997). В отличие от зарубежных данных не выявлено существенного значения такого возбудителя как *M.catarrhalis*. Результаты изучения фармакодинамики антибиотиков показывают, что наибольшей активностью *in vitro* по отношению к основным возбудителям ОБС обладают аминопенициллины, цефалоспорины II-IV поколений и фторхинолоны III-IV поколений. В то же время недостаточна активность ко-тримоксазола и тетрациклинов.

Для сравнительной оценки амоксициллина и амоксициллина/клавуланата были избраны следующие критерии: динамика симптомов заболевания, клиническая эффективность, частота нежелательных явлений.

При анализе динамики симптомов достоверных различий между группами пациентов принимавших исследуемые препараты выявлено не было.

Клиническая эффективность амоксициллина и амоксициллина/клавуланата составила 90,8% и 95,4% соответственно. Эти отличия не были статистически значимыми ( $p=0,492$ ). Несколько большие различия наблюдались между группами пациентов с острым синуситом разной бактериальной этиологией. Так, клиническое выздоровление отмечено у всех пациентов, когда возбудителями были *S.pneumoniae* или *H.influenzae*. В случае же выделения других бактерий удовлетворительный клинический эффект отмечен у 9/13 (69,2%) пациентов в группе амоксициллина и у 10/10 (100%) пациентов в группе амоксициллина/клавуланата, а клиническая неэффективность у 4/13 (30,8%) и у 0/10 (0%), соответственно,  $p=0,100$ .

Нежелательные явления встречались в 9,2% случаев в группе амоксициллина и в 15,4% случаев в группе амоксициллина/клавуланата. Данные различия были статистически незначимыми ( $p=1$ ). Они проявлялись в виде легких кожных реакций или желудочно-кишечных расстройств и или не требовали отмены или проходили сразу после отмены препаратов.

В ходе клинического исследования бактериальные возбудители были выделены у 100/130 (76,9%) пациентов. В соответствии с этими результатами для изучения клинической картины, течения и исходов ОБС вызванного разными возбудителями было сформировано 3 группы. В 1 группу вошли пациенты, у которых возбудителем был *S.pneumoniae* – 47 человека. Во 2 группу пациенты, у которых возбудителем была *H.influenzae* – 20 человек. В 3 группу вошли пациенты, у которых возбудителями являлись другие бактерии (*Streptococcus* spp. 10, *S.pyogenes* 7, *M.catarrhalis* 2, *S.aureus* 1, *S.pyogenes*+*H.parainfluenzae* 1, *Streptococcus* spp.+*H.influenzae* 2) – 23 человека. При сравнении групп 1 и 2 с группой 3, к первым дополнительно были добавлены случаи, где возбудителями были ассоциации *S.pneumoniae* и *H.influenzae* (10 человек).

При анализе оценивались симптомы ОБС (боль/тяжесть в лице, болезненность при пальпации околоносовых синусов, головная боль, ринорея,

ее характер, заложенность носа, повышение температуры тела, гипосмия) в день обращения пациентов и их динамика в процессе лечения, изменения в клиническом анализе крови, изменения на рентгенограмме околоносовых синусов и их динамика через 12-16 дней после окончания лечения, клиническая эффективность терапии.

Боль в лице у пациентов с острым синуситом вызванном *S.pneumoniae*, *H.influenzae* и другими бактериями была сильно выражена у 2/47 (4,3%), 0/20 (0%), 0/23 (0%), умеренно – у 15/47 (31,9%), 3/20 (15,0%), 6/23 (26,1%), слабо – у 12/47 (25,5%), 8/20 (40,0%), 6/23 (26,1%), отсутствовала – у 18/47 (38,3%), 9/20 (45,0%), 11/23 (47,8%) человек соответственно.

Тяжесть в лице при первичном осмотре отмечали 42/47 (89,4%) пациента 1 группы, 18/20 (90,0%) пациентов 2 группы и 18/23 (79,3%) пациентов 3 группы. При этом ее интенсивность расценивалась как сильная у 7/47 (14,9%), 2/20 (10,0%), 2/20 (8,7%), умеренная – у 26/47 (55,3%), 9/20 (45,0%), 10/23 (43,5%), слабая – у 9/47 (19,2%), 7/20 (35,0%), 6/23 (26,1%) соответственно.

Умеренную болезненность при пальпации околоносовых синусов отмечали по 1 пациенту в группах, где синусит был вызван *H.influenzae* или другими бактериями. Слабую – 20/47 (42,6%) человек в группе, где возбудителем был *S.pneumoniae*, 6/20 (30,0%) где возбудителем была *H.influenzae*, 8/23 (34,8%) где возбудителем были другие бактерии.

Жалобы на сильную заложенность носа во время первичного осмотра предъявляли 21/47 (44,7%) больной в 1 группе, 7/20 (35,0%) во 2 группе, 6/23 (26,1%) в 3 группе, на умеренную – 14/47 (29,8%), 7/20 (35,0%), 14/23 (60,9%), на слабую – 9/47 (19,1%), 5/20 (25,0%) и 2/23 (8,7%) соответственно.

Ринорея различной интенсивности и характера отмечалась у всех пациентов в трех группах. При этом в группе пациентов с острым синуситом вызванном *S.pneumoniae* сильная ринорея зафиксирована у 19/47 (40,4%), умеренная у 18/47 (38,3%), слабая у 9/47 (19,1%) человек, в группе с возбудителем *H.influenzae* – сильная у 6/20 (30,0%), умеренная у 8/20 (40,0%),



слабая у 6/20 (30,0%), в группе где возбудителями были другие бактерии – сильная у 8/23 (34,8%), умеренная у 12/23 (52,2%), слабая у 3/23 (13,0%). По характеру выделения были слизистыми у 3/46 (6,5%), слизисто-гнойными у 10/46 (21,7%), гнойными у 33/46 (71,8%) пациентов 1 группы, у 1/20 (5,0%), 6/20 (30,0%), 13/20 (65,0%) пациентов 2 группы и у 1/23 (4,3%), 4/23 (17,4%) и 18/23 (78,3%) пациентов 3 группы соответственно. Зловонный запах выделений из носа пациенты 1 группы не отмечали, во 2 группе он был у 2/20 (10,0%) человек, в 3 группе у 7/23 (30,4%) человек.

Температура тела  $<37,0^{\circ}\text{C}$  при первичном осмотре отмечена у 16/47 (34,0%) пациентов 1 группы, 6/20 (30,0%) пациентов 2 группы и у 10/23 (43,5%) пациентов 3 группы. От  $37,0$  до  $37,4^{\circ}\text{C}$  у 18/47 (38,3%), 8/20 (40,0%) и 6/23 (26,1%) пациентов. От  $37,5$  до  $38,0^{\circ}\text{C}$  у 9/47 (19,2%), 4/20 (20,0%) и у 4/23 (17,4%). Выше  $38,0^{\circ}\text{C}$  у 4/47 (8,5%), 2/20 (10,0%) и у 3/23 (13,0%) пациентов соответственно.

Жалобы на сильную головная боль предъявляли 10/47 (21,3%) пациентов, у которых возбудителем был *S.pneumoniae*, 2/20 (10,0%) пациента, у которых возбудителем была *H.influenzae* и у 2/23 (8,7%) пациента, у которых возбудителем были другие бактерии. Умеренная головная боль была соответственно у 18/47 (38,3%), 8/20 (40,0%), 9/23 (39,1%), слабая у 9/47 (19,1%), 3/20 (15,0%), 5/23 (21,7%), отсутствовала у 10/47 (21,3%), 7/20 (35,0%) и у 7/23 (30,4%) пациентов.

Во время первичного осмотра жалобы на сильное ухудшение обоняния предъявляли 16/47 (34,0%) пациентов 1 группы и 9/20 (45,0%) пациентов 2 группы. Умеренная гипосмия была в этих группах у 7/47 (14,9%) и 2/20 (10,0%), слабая – у 4/47 (8,5%) и 1/20 (5,0%) пациента, обоняние не нарушалось у 20/47 (42,6%) и 8/20 (40,0%) пациентов соответственно. В группе 3 сильная гипосмия зарегистрирована у 1/23 (4,3%), умеренная у 2/23 (8,7%), слабая также у 2/23 (8,7%) пациентов, не было нарушения обоняния у 18/23 (78,3%) пациентов.

Не было установлено достоверных различий в симптомах ОБС между группами 1 и 2. В то же время в этих группах по сравнению с группой 3 достоверно чаще встречалась гипосмия ( $p=0,002$ ), а в группе 3 достоверно чаще встречалась зловонная ринорея ( $p<0,001$ ) (рис. 4).

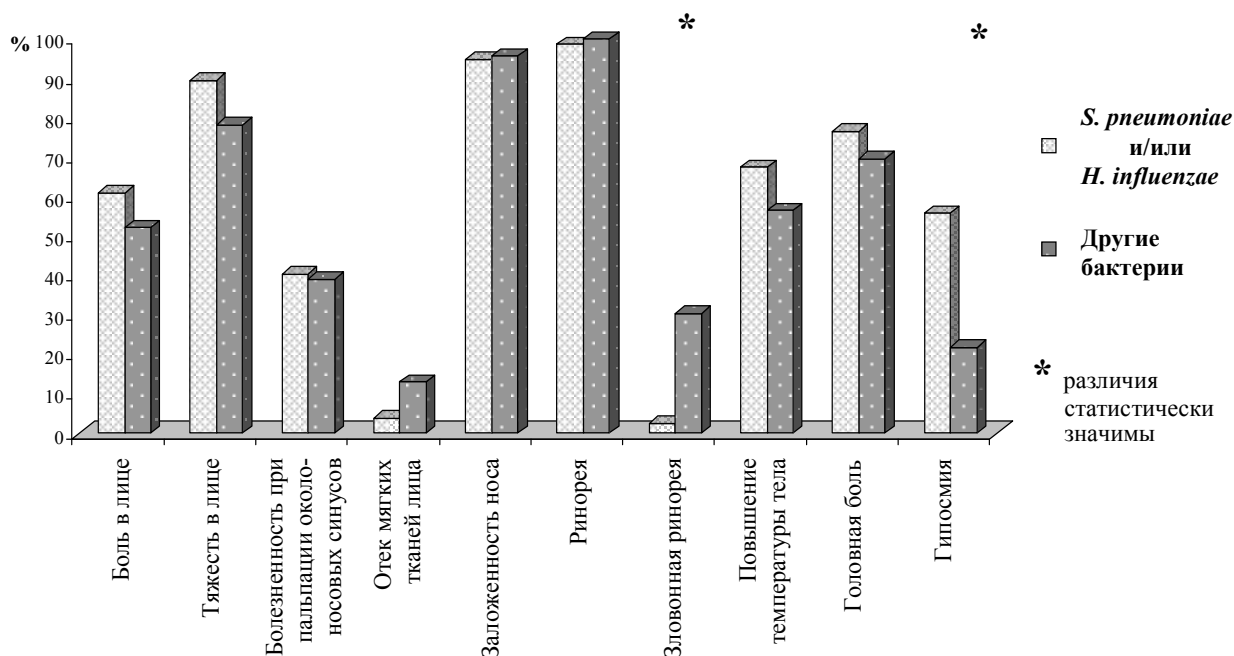


Рис. 4. Клинические проявления острого синусита вызванного *S.pneumoniae* и/или *H.influenzae* и другими бактериями.

При первичном осмотре лейкоцитоз  $> 8,8 \times 10^9/\text{л}$  отмечался у 16/47 пациентов 1 группы (34,0%, диапазон от 9,0 до  $16,0 \times 10^9/\text{л}$ ), 7/20 (35,0%, 8,9- $13,2 \times 10^9/\text{л}$ ) пациентов 2 группы и у 7/23 (30,4%, 9,1- $13,1 \times 10^9/\text{л}$ ) пациентов 3 группы. Данные различия не были статистически достоверны.

Повышение СОЭ,  $>10$  мм/ч для мужчин и  $>15$  мм/ч для женщин, в группе, где возбудителем был *S.pneumoniae* отмечалось у 33/47 (66,0%, диапазон от 13 до 41 мм/ч) человек, в группе, где возбудителем была *H.influenzae* – у 13/20 (65,0%, 16-44 мм/ч) человек, в группе, где возбудителями являлись другие бактерии – у 16/23 (69,6%, 13-52 мм/ч) человек. Данные различия также были не достоверны.

Односторонний гайморит в 1 группе выявлен у 17/47 (36,2%) пациентов, двухсторонний гайморит у 7/47 (14,9%), полисинусит у 23/47 (48,9%)

пациентов, во 2 группе – у 4/20 (20,0%), 5/20 (25,0%) и 11/20 (55,0%), в 3 – у 10/23 (43,5%), 4/23 (17,4%) и 9/23 (39,1%) пациентов соответственно.

На рентгенограмме пациентов, с острым синуситом, вызванном *S.pneumoniae*, утолщение слизистой, по крайней мере, в одном максиллярном синусе наблюдалось в 9/47 (19,1%) случаях, уровень жидкости – в 20/47 (42,6%) случаях, затемнение синуса – в 30/47 (63,8%) случаях. Несоответствие общего числа наблюдений количеству пациентов в группе объясняется тем, что часто у одного и того же пациента в разных максиллярных синусах были разные изменения. В группе, где возбудителем была *H.influenzae*, утолщение слизистой наблюдалось в 3/20 (15,0%) случаях, уровень жидкости – в 8/20 (40,0%) случаях, затемнение синуса – в 15/20 (75,0%) случаях. В группе, где возбудителями были другие бактерии, утолщение слизистой было в 5/23 (21,7%) случаях, уровень жидкости – в 2/23 (8,7%) случаях, затемнение синуса – в 22/23 (95,7%) случаях.

Различия между группами 1 и 2 были статистически незначимыми. В то же время, на рентгенограмме, у пациентов с ОБС вызванным *S.pneumoniae* или *H.influenzae* достоверно чаще встречался уровень жидкости в максиллярном синусе ( $p=0,002$ ), а пациентов с ОБС другой бактериальной этиологии – затемнение максиллярного синуса ( $p=0,006$ ) (рис. 5).

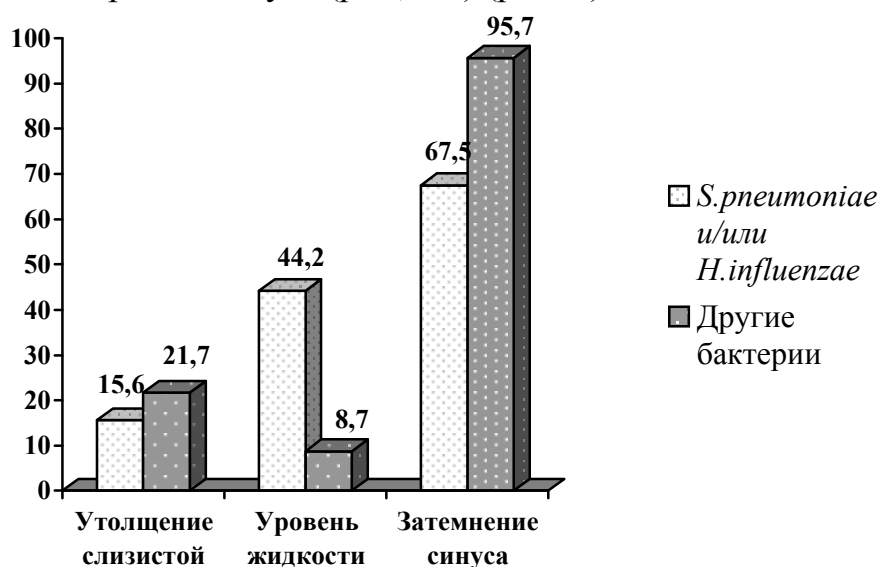


Рис. 5. Изменения, выявляемые на рентгенограмме околоносовых синусов (по крайней мере, в одном максиллярном синусе) при ОБС вызванном *S.pneumoniae* и/или *H.influenzae* и другими бактериями.

При расчете прогностической ценности выявленных различий для дифференциальной диагностики этиологии ОБС оказалось, что значение имеют только 2 признака: наличие или отсутствие зловонной ринореи и наличие или отсутствие уровня жидкости на рентгенограмме околоносовых синусов. Если на рентгенограмме имеется уровень жидкости хотя бы в одном максиллярном синусе и отсутствует зловонная ринорея, то вероятность, что острый синусит вызван *S.pneumoniae* или *H.influenzae* приблизительно составляет 95%, другими бактериями – 5%. При отсутствии уровня жидкости и зловонной ринореи данные вероятности составляют 74% и 26%, когда выявляется и уровень жидкости и зловонная ринорея – 60% и 40% и когда нет уровня жидкости, но присутствует зловонная ринорея – 17% и 83% соответственно (табл. 4). Чувствительность данного метода составляет приблизительно 75%.

Таблица 4. Диагностика возбудителя ОБС по клиническим признакам.

Клинический признак		Возбудитель (вероятность)	
Уровень жидкости	Зловонная ринорея	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i>	Другие бактерии
+	—	95%	5%
+	+	60%	40%
—	+	17%	83%
—	—	74%	26%

Течение ОБС вызванного разными бактериями определялось по динамике изменения симптомов во время осмотров на 3-4 и 11-13 день от начала лечения. В тех случаях, когда терапия оказывалась успешной, существенных различий в динамике симптомов выявлено не было. Вне зависимости от возбудителя быстрее всего купировался болевой синдром, наиболее длительно сохранялись заложенность носа и ринорея.

Исходы ОБС, вызванного разными бактериями, оценивали по клиническим данным во время осмотров на 1-3, 12-16 и 90-100 день после окончания терапии и по динамике изменений на рентгенограмме околоносовых синусов выполненной на 12-16 день после окончания лечения.

В группе, где острый синусит был вызван *S.pneumoniae* во время осмотров на 1-3, 12-16 и 90-100 день после окончания терапии клинически у всех пациентов зарегистрировано выздоровление. Не было зафиксировано случаев рецидива заболевания или перехода его в хроническую форму. По результатам контрольной рентгенографии выздоровление отмечено у 34/47 (72,3%) пациентов на основании полного восстановления пневматизации околоносовых синусов. У 13/47 (27,7%) пациентов в одном или двух максиллярных синусах оставались изменения в виде утолщения слизистой от 3 до 10 мм, что расценено как улучшение рентгенологической картины (рис. 6).

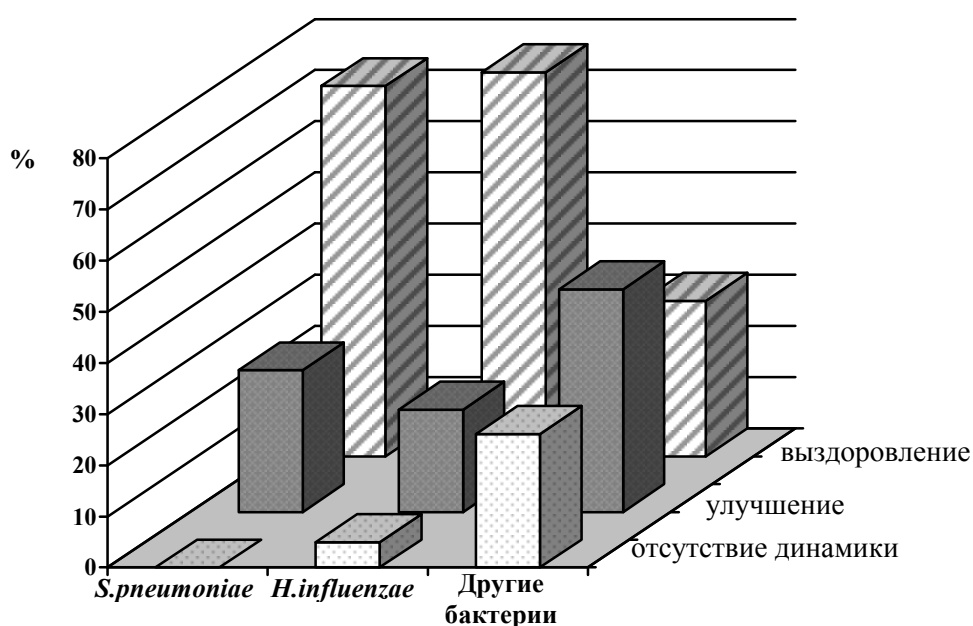


Рис. 6. Результаты контрольной рентгенографии околоносовых синусов в зависимости от возбудителя ОБС.

В группе, где возбудителем заболевания была *H.influenzae* на 1-3 день после окончания лечения клинически выздоровление зафиксировано у 19/20 (95,0%) пациентов, в 1/20 (5,0%) случае наблюдалось улучшение. Во время осмотров на 12-16 и 90-100 день после окончания лечения во всех случаях отмечено выздоровление. При контрольной рентгенографии полное восстановление пневматизации околоносовых синусов наблюдалось у 15/20 (75,0%) пациентов – рентгенологическая оценка "выздоровление". У 4/20 (20,0%) человек оставались изменения в виде утолщения слизистой максиллярного синуса от 3-10 мм – рентгенологическая оценка "улучшение". В

1/20 (5,0%) случае сохранялось полное затемнение максиллярных синусов – рентгенологическая оценка "отсутствие динамики" (рис. 6). В этой группе так же не было зафиксировано рецидивов ОБС или перехода его в хроническую форму.

В группе, где заболевание было вызвано другими бактериями, клинически выздоровление на 1-3 день после окончания лечения отмечено у 19/23 (82,6%) больных. У 3/23 (13,0%) пациентов проводимая терапия оказалась неэффективной, и они выбыли из исследования. Еще в 1 (4,3%) случае было зафиксировано улучшение, но в последующем симптомы заболевания возобновились, что было расценено как ранний рецидив. Пациенту назначили новую терапию, он выбыл из исследования. Во время осмотров на 12-66 и 90-100 день после окончания лечения, у оставшихся 19 пациентов отмечено выздоровление. Необходимо заметить, что во всех случаях, когда лечение оказалось неэффективным, больные в качестве антибактериальной терапии получали амоксициллин. По данным контрольной рентгенограммы выздоровление в данной группе наблюдалось у 7/23 (30,4%), улучшение – у 10/23 (43,5%), отсутствие динамики – у 6/23 (26,1%) пациентов (рис. 6).

Таким образом, в ходе клинического исследования выявлены особенности проявлений и исходов ОБС различной этиологии. При этом отмечены более благоприятные исходы при ОБС вызванном основными (*S.pneumoniae* или *H.influenzae*) возбудителями. Установлена высокая эффективность оральных аминопенициллинов при лечении ОБС. В то же время, показано, что при не основных возбудителях терапия амоксициллином чаще приводит к неудовлетворительным результатам. Полученные данные необходимо учитывать при планировании лечебных мероприятий у пациентов с острым синуситом.

## ВЫВОДЫ

1. Основными возбудителями острого бактериального синусита являются *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, которые обуславливают развитие заболевания в 67,3% случаев.
2. С фармакодинамической точки зрения наиболее высокой активностью по отношению к *S.pneumoniae* обладают aminopenicillins, цефалоспорины III-IV поколений, фторхинолоны III-IV поколений, а низкая активность отмечается у ко-тримоксазола, тетрациклина.
3. Против *H.influenzae* высокой активностью по фармакодинамическим данным обладают aminopenicillins, цефалоспорины II-IV поколений, азитромицин и фторхинолоны, низкая активность характерна для ко-тримоксазола.
4. Острый синусит вызванный *S.pneumoniae* или *H.influenzae* имеет сходные клинические и рентгенологические признаки, течение и исходы, при этом он отличается от острого синусита вызванного неосновными возбудителями по наличию на рентгенограмме уровня жидкости в максиллярных синусах и отсутствию зловонной ринореи, а так же более быстрому восстановлению пневматизации синусов на фоне лечения.
5. Отличительными признаками острого синусита вызванного неосновными возбудителями являются сочетание зловонной ринореи и затемнения максиллярных синусов на рентгенограмме и более медленное восстановление пневматизации синусов.
6. По клинической эффективности и переносимости амоксициллин и амоксициллин/клавуланат являются равноценными при лечении острого синусита вызванном *S.pneumoniae* или *H.influenzae*, при других бактериальных возбудителях амоксициллин/клавуланат имеет преимущество перед амоксициллином.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе эмпирической антибактериальной терапии острый синусит целесообразно разделять на вызванный основными (*S.pneumoniae* и *H.influenzae*) и неосновными возбудителями, дифференциальная диагностика между ними может проводиться по наличию уровня жидкости в максиллярных синусах на рентгенограмме и зловонной ринорее.
2. Для терапии острого бактериального синусита следует выбирать антибиотики активные, в первую очередь, против *S.pneumoniae* и *H.influenzae* – амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. При аллергии на  $\beta$ -лактамы могут назначаться фторхинолоны III-IV поколений (левофлоксацин, моксифлоксацин) или современные макролиды (азитромицин, кларитромицин).
3. Вследствие низкой активности по отношению к основным возбудителям, рекомендуется ограничить применение при остром синусите ко-тримоксазола и тетрациклинов.
4. Для этиотропной терапии острого бактериального синусита известной этиологии, в случае выделения основных возбудителей, рекомендуется до получения результатов определения чувствительности назначать aminopenicillins (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат).
5. Антибактериальную терапию острого бактериального синусита вызванного неосновными возбудителями рекомендуется проводить амоксициллином/клавуланатом.



## СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Антибактериальная терапия синусита // Антибиотики и химиотерапия – 1999. – Том 44, № 9. – С. 24-28. (Соавт. Л.С. Страчунский, Е.И. Каманин, И.В. Отвагин и др.).
2. Антибактериальная терапия острого и обострений хронического синусита // Клиническая антимикробная химиотерапия – 2000. – Том 2, № 2. – С. 63-66. (Соавт. М.Р. Богомилский).
3. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии // Консилиум Медикум – 2001. – Том 3, № 8. – С. 352-357. (Соавт. Л.С. Страчунский, Е.И. Каманин).
4. Острый бактериальный риносинусит: современные подходы к диагностике и антибактериальной терапии в амбулаторных условиях // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2002. – Том 4, № 1. – С. 70-83. (Соавт. Е.И. Каманин, А.И. Крюков, Л.С. Страчунский).
5. Структура и чувствительность к антибиотикам возбудителей острых бактериальных синуситов (ОБС) у взрослых пациентов // V международная конференция МАКМАХ, Москва, 2002. – С. 44. (Соавт. Стецюк О.У.).
6. Эффективность амоксициллина и амоксициллина/клавуланата при лечении острого бактериального синусита // X Российский Национальный Конгресс "Человек и лекарство", Москва, 2003. – С. 370.
7. Чувствительность к антибиотикам штаммов *S.pneumoniae* и *H.influenzae* выделенных у взрослых пациентов с острым внебольничным синуситом // «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» / Сб. материалов 55 итоговой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВГМУ, Витебск (Республика Беларусь), 2003. – С. 29.
8. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2003. – Том 5, № 2. – С. 164-168. (Соавт. Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Страчунский Л.С. и др.).