



# Эффективная терапия воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и уха

Проблема лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и уха чрезвычайно актуальна и входит в сферу интересов клиницистов различных специальностей в силу значительной распространенности и высокого риска развития осложнений. Этиологии, клиническим симптомам и оптимальному лечению синусита, тонзиллита и острого среднего отита был посвящен симпозиум, состоявшийся в рамках XII Петербургского форума оториноларингологов России.

## Карбоцистеин и мукоцилиарный клиренс в практике лор-специалиста

Как отметила д.м.н., профессор отдела оториноларингологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПбГМУ) им. академика И.П. Павлова Марина Андреевна РЯБОВА, мукоцилиарный клиренс зависит от двух компонентов – частоты биения ресничек и параметров реологических свойств носовой слизи, перилимфарной жидкости<sup>1</sup>. В норме скорость мукоцилиарного транспорта колеблется в широких пределах – от 1 до 20 мм/ч.

Ингалированные частицы фиксируются на поверхности слизистой оболочки и удаляются за счет биения реснитчатых клеток. Благодаря этому механизму удаляется до 80–90% ингалированных частиц<sup>2</sup>. Реснички совершают 15–16 колебаний в секунду, скорость перемещения слизи в трахее составляет 13 мм/с. Бактериальная клетка за одну секунду преодолевает расстояние, соответствующее длине десяти клеток слизистой оболочки<sup>3</sup>.

Минимальный контакт бактериальной клетки с клеткой эпителия снижает риск адгезии и инвазии.

Целью мукоцилиарного клиренса (МЦК) является элиминация микроорганизмов, аллергенов, пылевых и химических микрочастиц, которая осуществляется благодаря согласованному колебанию мерцательного (реснитчатого) эпителия и покрывающего его слоя слизи.

Основу слизи, в толще которой функционируют реснички, составляет секрет, вырабатываемый бокаловидными клетками. В физико-химическом отношении слизь представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из геля – поверхностного слоя (толщиной 2 мкм) и золя – глубокого слоя (до 4 мкм), представленного полужидким золем (сиаломуцины), в толще которого и происходит биение ресничек. При нарушении функции мукоцилиарного клиренса увеличивается количество вязкого секрета и уменьшается количество текучего, то есть

слой геля преобладает над слоем золя.

К факторам риска, влияющим на эффективную работу мукоцилиарного клиренса, относится прежде всего курение, которое увеличивает продукцию вязкого секрета и уменьшает количество ресничек и скорость их биения. Некоторые бактерии также пагубно влияют на работу МЦК. Например, работу МЦК замедляет гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*), способствующая слущиванию эпителия, а также пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), вызывающий десквамацию эпителия<sup>4</sup>.

В патогенезе синусита нарушение работы мукоцилиарного транспорта играет огромную роль. Не случайно в клинических рекомендациях Минздрава России 2021 г. предусмотрено назначение мукоактивной терапии пациентам с острым синуситом для нормализации работы эпителия, разжижения и облегчения эвакуации патологического отделяемого. Акцент сделан на карбоцистеине, который нормализует количественное соотношение кислых и нейтральных

<sup>1</sup> Лопатин А.С. Ринит. Патогенетические механизмы и принципы фармакотерапии. М.: ЛитТерра, 2013.

<sup>2</sup> Stuart B.O. Deposition and clearance of inhaled particles. Environ Health Perspect. 1984; 55: 369–390.

<sup>3</sup> Liu Y, Di Y.P. Effects of second hand smoke on airway secretion and mucociliary clearance. Front. Physiol. 2012; 3: 342.

<sup>4</sup> Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М.: Универсум Паблшинг, 1996.



## XII Петербургский форум оториноларингологов России

сиаломуцинов носового секрета, восстанавливает вязкость и эластичность слизи.

Карбоцистеин 375 мг входит в состав перорального препарата Касцebene, показаниями к применению которого являются заболевания лор-органов, сопровождающиеся образованием вязкой, трудноотделяемой слизи: ринит, синусит, средний отит. *Препарат Касцebene – мукорегулятор с тройным действием, способствующий снижению вязкости и эффективному отхождению слизи (без увеличения ее объема), регенерации слизистой оболочки (нормализует ее структуру) и усиливающий эффект антибактериальной и противовоспалительной терапии.*

Карбоцистеин останавливает продукцию вязкого фукумуцина в бокаловидных клетках и стимулирует в них продукцию менее вязкого муцина, оптимизируя их соотношение. Благодаря этому между слоем густой вязкой слизи образуется новая прослойка слизи с нормальной реологией. Эта слизь контактирует с ресничками мерцательного эпителия, что создает условия для нормальной деятельности МЦК. При этом густая слизь (мокрота) играет роль инородного тела, которое удаляется из организма, находясь на поверхности более текучей, эвакуабельной слизи.

Таким образом, карбоцистеин эффективно улучшает реологические свойства слизи, не увеличивает объем мокроты. Важно, что карбоцистеин в отличие от других муколитиков может применяться с антибиотиками при лечении верхних и нижних дыхательных путей. Например, N-ацетилцистеин способствует увеличению объема мокроты и запрещен к использованию одновременно с антибиотиками, что ограничивает возможности применения препарата. Муколитический препарат Амброксол не показан для лечения заболеваний

лор-органов, поскольку стимулирует только серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов.

*Применение препарата Касцebene в комбинации с антибиотиком ассоциируется с увеличением концентрации антибиотика в воспалительном секрете в 2,5 раза. Касцebene, повышая концентрацию антибиотика в очаге воспаления, улучшает результаты антибиотикотерапии и сокращает срок выздоровления.*

В 12-недельном сравнительном исследовании оценивали эффективность комбинированной терапии карбоцистеином (Касцebene) с системным антибиотиком и монотерапии антибиотиком у взрослых пациентов с хроническим риносинуситом. Уровень эффективности был значительно выше в группе комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии антибиотиком по следующим показателям: покраснение слизистой оболочки, отек слизистой оболочки носа, количество выделений из носа, характер выделений, постназальные выделения.

Прием препарата Касцebene (карбоцистеин) по две капсулы три раза в день обуславливает эффективную работу ресниччатого эпителия в течение 24 часов в слизистой оболочке, реологические свойства которой изменены. Однократное применение карбоцистеина в форме сиропа не обеспечивает круглосуточного эффективного влияния на реологические свойства слизи.

По словам профессора М.А. Рябовой, препарат Касцebene (карбоцистеин) нашел широкое применение в лечении коронавирусной инфекции. В настоящее время карбоцистеин включен в рекомендации по лечению коронавирусной инфекции COVID-19 с целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле.

Профессор М.А. Рябова представила клинический случай.

Пациентка К., 68 лет. Из анамнеза: кашель в течение длительного периода времени, хронический бронхит, неоднократные курсы антибиотикотерапии, saniрующие бронхоскопии. При обследовании у врача-оториноларинголога выявлен сфеноидит, в мазке – обильный рост *S. pneumoniae*. Пациентке назначили комбинированную терапию препаратом Кимокс® (моксифлоксацин) в течение семи дней в сочетании с препаратом Касцebene – по две капсулы три раза в день две недели. Пациентка почувствовала улучшение состояния уже на третий день терапии, выздоровление наступило на седьмой день лечения. Результаты проведенного через две недели контрольного исследования показали, что обе клиновидные пазухи полностью воздушны.

В инструкции по применению препарата Касцebene четко прописана его эффективность и при остром среднем отите. И это не случайно. В терапии острого среднего отита важно улучшение мукоцилиарного очищения барабанной полости и дренажной функции трубы. В российских клинических рекомендациях по лечению острого среднего отита обозначены препараты непрямого муколитического действия на основе карбоцистеина. Применение препарата Касцebene (карбоцистеин) на ранних стадиях острого среднего отита помогает быстрее восстановить работу мерцательного эпителия верхних дыхательных путей и уха, способствует мукоцилиарному очищению среднего уха. Касцebene приводит к улучшению дренирования полостей и восстановлению нормальных физиологических функций эпителия.

Таким образом, препарат Касцebene (карбоцистеин) показан пациентам с кашлем, синуситом и отитом.

**Сложные клинические случаи воспалительных заболеваний придаточных пазух носа**

По словам к.м.н., доцента кафедры оториноларингологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова Ольги Михайловны КОЛЕСНИКОВОЙ, спектр возбудителей бактериального острого риносинусита (ОРС) остается постоянным. По оценкам, основными возбудителями являются пневмококк (*S. pneumoniae*) и гемофильная палочка (*H. influenzae*), которые идентифицируют в мазках из среднего носового прохода и пунктате околоносовых пазух (ОНП) у подавляющего большинства пациентов<sup>5</sup>. Диагноз ОРС ставят при наличии двух и более симптомов (заложенность носа, выделения из носа, в том числе постназальный затек, боль в проекции околоносовых пазух, снижение обоняния или потеря обоняния) и данных риноскопии. Компьютерная томография (КТ) придаточных пазух носа проводится при подозрении на осложнение, а также при затяжном течении или в отсутствие эффекта от двух или более курсов антибиотикотерапии. Рентгенографию ОНП выполняют лишь при невозможности проведения КТ ОНП. Показаниями к выполнению диагностической пункции верхнечелюстных пазух являются рентгенологическое подтверждение наличия патологического содержимого в пазухе, клинические данные о тяжелом течении острого синусита в отсутствие эффекта от проводимого лечения, включающего системную антибактериальную терапию в течение пяти-шести дней. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России 2021 г., в качестве стартовой тера-

пии острого синусита назначают амоксициллин, амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины третьего поколения, в частности цефиксим – Панцеф®. При аллергии на бета-лактамы антибиотики, включая цефалоспорины, можно использовать макролиды (джозамицин, кларитромицин), фторхинолоны третьего и четвертого поколений (левофлоксацин, моксифлоксацин), линкозамиды (клиндамицин).

Рекомендуемая длительность терапии неосложненных форм ОРС – 5–7 дней, осложненных – 10–14 дней. Продолжительность антибиотикотерапии при острых бактериальных риносинуситах у детей – до десяти дней.

Необходимо отметить, что применение макролидов подверглось пересмотру, и при остром синусите они не назначаются в качестве стартовой терапии из-за низкой активности в отношении ведущих возбудителей, высокой резистентности *S. pneumoniae* (свыше 30–40%) и отсутствия выраженной активности против *H. influenzae*. Вместе с тем, по данным онлайн-платформы анализа данных резистентности к антимикробным препаратам за 2019 г., пневмококк в России демонстрирует сопоставимую высокую чувствительность к цефиксиму (Панцеф®) и амоксициллину – 89,1 и 86,6% соответственно.

В исследовании М.А. Панякиной и соавт. сравнивали эффективность препарата Панцеф® и амоксициллина/клавуланата у больных острым бактериальным риносинуситом<sup>6</sup>. Согласно полученным результатам, *Панцеф® характеризуется лучшими показателями эффективности,*

*безопасности и комплаенса по сравнению с амоксициллином/клавуланатом.* Несомненно, однократный прием препарата Панцеф® обеспечивает лучшую приверженность лечению по сравнению с двух-трехкратным приемом амоксициллина/клавуланата.

Панцеф® характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с защищенными аминопеницилинами. По данным исследования W.M. Gooch и соавт., частота нежелательных явлений (рвота, диарея) на фоне применения цефиксима в два-три раза ниже, чем при использовании амоксициллина/клавуланата<sup>7</sup>.

О.М. Колесникова привела два примера эффективного применения препарата Панцеф® в клинической практике.

Пациентка Г., 43 года. Обратилась с жалобами на субфебрильную температуру (37,2 °С), боль в правой половине лица, гнойные выделения из носа, заложенность носа. Диагноз: острый гнойный гемисинусит. Назначено лечение: Панцеф® по одной таблетке один раз в сутки в течение семи дней, назальные деконгестанты, препарат растительного происхождения с мукоактивным эффектом. По окончании лечения пациентка почувствовала себя значительно лучше. По результатам КТ ОНП ей выполнили пункцию верхнечелюстных пазух, подтвердившую отсутствие патологического процесса в отделе.

Пациентка Ч., 40 лет. Болеет 12 дней, гнойные выделения из носа. Самостоятельно лечилась назальными деконгестантами. По результатам КТ ОНП пациентке выполнили пункцию верхнечелюстных пазух. При пункции получен гной, пазуха не промывается (блок устья верхнечелюстной пазухи), в мазке обильный рост

<sup>5</sup> Острый риносинусит. Клинические рекомендации / под ред. А.С. Лопатина. Российское общество ринологов. М., 2017.

<sup>6</sup> Панякина М.А., Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А. О целесообразности применения цефиксима для лечения больных острым бактериальным риносинуситом. Фарматека. 2013; 4 (257): 69–73.

<sup>7</sup> Gooch W.M., Philips A., Rhoades R., et al. Comparison of the efficacy, safety and acceptability of cefixime and amoxicillin/clavulanate in acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16 (2 Suppl): S21–S24.



## XII Петербургский форум оториноларингологов России

*S. pneumoniae*. Диагноз: острый синусит, сопутствующее заболевание – сахарный диабет 1-го типа. От предложенной госпитализации пациентка отказалась. Назначено лечение: Панцеф® один раз в сутки в течение десяти дней, Метипред под контролем глюкозы крови. Результаты проведенной после лечения рентгенографии ОНП показали значительное улучшение пневматизации верхнечелюстных пазух – лобные и клиновидные пазухи пневматизированы.

Панцеф® (цефиксим) может использоваться в качестве препарата стартовой терапии ОРС, поскольку обладает высокой активностью в отношении основных возбудителей остро и рецидивирующего синусита. По данным исследований, чувствительность *S. pneumoniae* к цефиксиму составляет 93,2%, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* – 100%<sup>8-10</sup>. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, Панцеф® (цефиксим) показан при легком и среднетяжелом течении синусита пациентам:

- в отсутствие эффекта предшествующей терапии амоксициллином в течение трех дней;
- принимавшим аминопенициллины и/или макролиды предыдущие три месяца;
- с рецидивом после острого риносинусита, особенно на фоне приема аминопенициллинов;
- работающим в детских коллективах.

Представителем фторхинолонов четвертого поколения является препарат Кимокс®,

содержащий в качестве активного вещества моксифлоксацин. О.М. Колесникова привела два клинических примера успешного использования препарата Кимокс® (моксифлоксацин) у пациентов с хроническим синуситом.

Пациент И., 31 год. Диагноз: обострение хронического правостороннего верхнечелюстного синусита. Получал лечение защищенными пенициллинами (амоксициллин 875 мг + клавулановая кислота 125 мг) с незначительным улучшением. Пациенту назначена терапия препаратом Кимокс® по одной таблетке один раз в сутки в течение семи дней, которая позволила купировать процесс.

Пациент З., 57 лет. Диагноз: хронический риносинусит; хронический бронхит. В 2018 г. пациенту выполнили эндоскопическую полисинусотомию, в феврале 2022 г. удалили инфильтрат верхней доли левого легкого (воспалительного генеза). Наблюдается у пульмонолога по поводу хронического бронхита. По поводу хронического риносинусита получает назальные глюкокортикостероиды (ГКС) с положительным эффектом. Проведенная КТ показала затенение верхнечелюстных пазух с уровнями жидкости в них. При пункции ОНП получили застарелое гнойное отделяемое, в мазке обильный рост *H. influenzae*. Назначен препарат Кимокс® по одной таблетке один раз в день в течение семи дней. Моксифлоксацин активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов,

анаэробов, кислотоустойчивых бактерий и атипичных бактерий, а также бактерий, резистентных к бета-лактамам и макролидным антибиотикам<sup>11</sup>. Активность моксифлоксацина *in vitro* в отношении ключевых патогенов *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* выше, чем у пенициллина, амоксициллина, клавуланата, цефуроксима, кларитромицина, азитромицина и других фторхинолонов, а также остается высокой в случае их резистентности к бета-лактамам, макролидам, тетрациклинам и триметоприму/сульфометаксозолу.

Препарат Кимокс® показан при среднетяжелом и тяжелом течении синусита пациентам:

- в отсутствие эффекта предшествующей антибиотикотерапии в течение трех дней аминопенициллинами и цефалоспорины;
- принимавшим другие антимикробные препараты в предыдущие три месяца (аминопенициллины и цефалоспорины);
- с обострением хронического синусита;
- после стационарного лечения (риск резистентной флоры);
- с подозрением на анаэробную флору (например, одонтогенный синусит).

В исследованиях Н. Ariza и соавт. и S. Rakkar и соавт. продемонстрировано, что Кимокс® клинически эффективнее амоксициллина/клавуланата в терапии бактериальных риносинуситов при сохранении быстрой и высокой эрадикации патогенов<sup>12, 13</sup>.

<sup>8</sup> Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика антибиотикорезистентности *Streptococcus pneumoniae* в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12 (4): 329–341.

<sup>9</sup> Jansen W.T., Verel A., Beitsma M., et al. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. J. Antimicrob. Chemother. 2006; 58 (4): 873–877.

<sup>10</sup> Harrison C.J., Woods C., Stout G., et al. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 2009; 63 (3): 511–519.

<sup>11</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата Кимокс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ЛП-005-800 от 16.09.2019).

<sup>12</sup> Ariza H., Rojas R., Johnson P., et al. Eradication of common pathogens at days 2, 3 and 4 of moxifloxacin therapy in patients with acute bacterial sinusitis. BMC Ear. Nose Throat. Disord. 2006; 6: 8.

<sup>13</sup> Rakkar S., Roberts K., Towe B.F., et al. Moxifloxacin versus amoxicillin clavulanate in the treatment of acute maxillary sinusitis: a primary care experience. Int. J. Clin. Pract. 2001; 55 (5): 309–315.



Моксифлоксацин также предпочтительнее левофлоксацина для лечения острого синусита. Моксифлоксацин, несмотря на более короткую продолжительность терапии, приводит к лучшим результатам, чем левофлоксацин: вероятность успеха на фоне моксифлоксацина на 28,1% выше, а частота рецидивов – на 34,8% ниже, чем при использовании левофлоксацина. Кимокс® по сравнению с левофлоксацином способствует

сокращению курса лечения синусита, снижению риска неудачи терапии и рецидивов.

Важно, что резистентность к моксифлоксацину на протяжении более 20 лет клинического применения остается крайне низкой и стабильной, а доза моксифлоксацина в отличие от дозы левофлоксацина не меняется на протяжении всего периода применения<sup>14</sup>.

Резюмируя сказанное, О.М. Колесникова констатировала, что па-

циентоориентированный подход способствует взвешенному выбору антибактериального препарата. Панцеф® обладает сопоставимой эффективностью с амоксициклином/клавуланатом в отношении пневмококка и превосходит его в отношении гемофильной палочки. Кимокс® в свою очередь позволяет эффективно решать нестандартные задачи при синусите. При этом препараты Панцеф® и Кимокс® характеризуются хорошим профилем безопасности.

### Простой и сложный тонзиллит. Как снизить риск хронизации

По мнению д.м.н., профессора, заведующего кафедрой, директора клиники болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова, главного оториноларинголога Минздрава по ЦФО России Валерия Михайловича СВИСТУШКИНА, воспалительные процессы в глотке, в том числе с преимущественным поражением лимфоэпителиального кольца, – одни из самых распространенных в мире. В большинстве случаев возбудителями острого тонзиллофарингита являются вирусы, чаще респираторные (аденовирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус). Среди бактериальных возбудителей наибольшее значение имеют бета-гемолитические стрептококки группы А (БГСА), особенно *S. pyogenes*. Реже встречаются стрептококки групп С и G, *Arcanobacterium*

*haemolyticum*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*, анаэробы, грибы, спирохеты (ангина Симановского – Плаута – Венсана)<sup>15, 16</sup>.

Вирусная этиология острых респираторных инфекций, в том числе вирусного тонзиллофарингита, наблюдается более чем в 80% случаев<sup>17</sup>. В феврале – марте 2023 г. в нашей стране был зарегистрирован рост числа заболевания COVID-19, связанный с очередным штаммом коронавируса «Кракен». Клинически заболевание начинается с незначительного, постепенно усиливающегося першения в горле, затем присоединяются сухой интенсивный кашель, повышение температуры, боль в мышцах, выраженная охриплость до афонии, выраженная слабость и т.д.

В апреле текущего года Роспотребнадзор заявил о появлении в России нового штамма коронавируса «Арктур». Он считается более контагиозным по сравнению с прежними штаммами «Омикрона», но заболева-

ние протекает преимущественно в легкой форме. Основным клиническим симптомом коронавируса инфекции, обусловленной штаммом «Арктур», является зудящий конъюнктивит – покраснение и раздражение глаз, выделения, но не гнойные. К клиническим симптомам также относятся слабость, головная боль, ломота в мышцах и суставах, высокая температура, першение и боль в горле, кашель.

Этиопатогенетическое лечение острых респираторных вирусных инфекций предусматривает применение истинных противирусных препаратов, препаратов интерферонового ряда, индукторов интерферона и препаратов других групп. «Однако у нас до сих пор нет безопасного прямого противовирусного средства против конкретного респираторного вируса, кроме гриппа», – уточнил докладчик.

Трудности возникают при дифференциальной диагностике вирусных и бактериальных тонзиллофарингитов. Как известно, методы диагностики тонзиллофарингитов включают использование клинических шкал, микробиологическое

<sup>14</sup> Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Мирошниченко Н.А. и др. 15-летний опыт применения моксифлоксацина при лечении больных бактериальным риносинуситом. Вестник оториноларингологии. 2015; 3: 75–79.

<sup>15</sup> ESCMID Sore Throat Guideline Group; Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C., et al. Guideline for the management of acute sore throat. Clin. Microbiol. Infect. 2012; 18 Suppl 1: 1–28.

<sup>16</sup> Острый тонзиллофарингит. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М., 2016.

<sup>17</sup> Ljubin-Sternak S., Marijan T., Ivković-Jureković I., et al. Etiology and clinical characteristics of single and multiple respiratory virus infections diagnosed in croatian children in two respiratory seasons. J. Pathog. 2016; 2168780.



## XII Петербургский форум оториноларингологов России

исследование, экспресс-диагностику стрептококкового антигена. Микробиологическое исследование имеет высокую чувствительность (более 90%), но требует длительного ожидания результата. Недостатком экспресс-диагностики, экономичного и высокоспецифичного метода является широкий диапазон чувствительности (50–90%). В настоящее время экспресс-тест включен в стандарты диагностики БГСА-тонзиллофарингита. Небные миндалины – резервуар для рецидивирующих инфекций за счет стрептококков, находящихся внутри клеток. «Атипичное» расположение БГСА – феномен интернализации. По данным профессора Г.С. Мальцевой, пиогенный стрептококк может персистировать в эпителиоцитах, фибробластах, располагаться свободно в цитоплазме и изолированно в клеточных вакуолях. При такой локализации стрептококки недоступны как для диагностики традиционными микробиологическими методами, так и для большинства антибактериальных препаратов.

Еще одна проблема – избыточное назначение антибиотиков в целом и амоксициллин/клавуланата в частности при острых инфекционных заболеваниях лор-органов. Анализ когорты амбулаторных пациентов (n = 19 203 264) в возрасте 0–64 лет в США, которые получали антибактериальную терапию, показал, что в 51,7% случаев антибиотики назначаются необоснованно<sup>18</sup>. Австралийские ученые, проанализировав 5,97 млн случаев острой

респираторной инфекции, сделали вывод, что при острых инфекциях дыхательных путей антибактериальная терапия назначается в 4–9 раз чаще, чем рекомендовано<sup>19</sup>.

В работе М.А. Ермановой (2020) изучено 225 случаев назначения антибактериальных препаратов при острой инфекции верхних дыхательных путей (острый ринофарингит, острый тонзиллит, острый средний отит, острый синусит)<sup>20</sup>. Установлено, что в 43% случаев антибактериальные препараты назначались необоснованно.

Результаты нескольких исследований продемонстрировали, что профилактическое назначение антибактериальных препаратов при острых респираторных заболеваниях повышает риск бактериальной инфекции<sup>21, 22</sup>. Возникающий дисбиоз респираторного и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кожи на фоне антибиотикотерапии способствует клиническому развитию бактериальной инфекции, а также аллергической предрасположенности.

Имеет место врачебный фактор развития антибиотикорезистентности. Одной из основных ошибок при лечении острого стрептококкового тонзиллита считается сокращение курса антибиотикотерапии при клиническом улучшении<sup>23</sup>.

Между тем, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению острого тонзиллита

(2021), длительность курса антибиотикотерапии составляет десять дней для всех антибактериальных препаратов, кроме азитромицина. Препаратами стартовой терапии считаются амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. Назначаются пациентам с факторами риска лекарственно-устойчивых возбудителей.

Панцеф® (цефиксим) является подходящей альтернативой для лечения тонзиллита при непереносимости аминопенициллинов (например, диарея или аллергия), а также в ситуациях, когда невозможно исключить мононуклеоз. В последнем случае назначение аминопенициллинов может привести к развитию генерализованных аллергических реакций.

Гемофильная палочка считается основным возбудителем хронических и рецидивирующих респираторных инфекций<sup>24</sup>. Панцеф® (цефиксим), демонстрирующий активность в отношении 100% штаммов гемофильной палочки, признан препаратом выбора для лечения хронических/рецидивирующих инфекций.

Важно, что эффективность цефиксима при БГСА тонзиллофарингите превышает таковую у пероральных пенициллинов. В метаанализе, проведенном J.R. Casey и M.E. Pichichero с участием 7125 пациентов, была продемонстрирована клиническая эффективность цефиксима – 97,9%, пенициллинов – 83,0%. Микробиологическая эффективность цефиксима и пенициллинов

<sup>18</sup> Chua K.P., Fischer M.A., Linder J.A. Appropriateness of outpatient antibiotic prescribing among privately insured US patients: ICD-10-CM based cross sectional study. *BMJ*. 2019; 364: k5092.

<sup>19</sup> McCullough A.R., Pollack A.J., Plejdrup Hansen M., et al. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med. J. Aust.* 2017; 207 (2): 65–69.

<sup>20</sup> Ерманова М.К. Несоответствие терапии острой респираторной патологии у детей на амбулаторном этапе по клиническим рекомендациям. *РМЖ*. 2020; 4: 7–10.

<sup>21</sup> Marsland B.J., Gollwitzer E.S. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14 (12): 827–835.

<sup>22</sup> Wypych T.P., Wickramasinghe L.C., Marsland B.J. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat. Immunol.* 2019; 20 (10): 1279–1290.

<sup>23</sup> Волков И.К., Манеров Ф.К., Насонова В.А. и др. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Практические рекомендации. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2007; 3: 200–210.

<sup>24</sup> Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. *Евразийские клинические рекомендации*. 2016 год. Справочник поликлинического врача. 2017; 1: 6–53.



составила 93,8 и 76,6% соответственно<sup>25</sup>.

Цефиксим (Панцеф®) включен в рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов по лечению острого тонзиллита, острого синусита и острого среднего отита.

Бытовавшее долгое время мнение, что у пациентов с непереносимостью бета-лактамов нельзя использовать цефалоспорины, сегодня пересмотрено. По оценкам, перекрестная аллергия на цефалоспорины отмечается только у 2–4% пациентов с положительной кожной пробой на пенициллин<sup>26</sup>. При этом более высокая вероятность перекрестной аллергии отмечается с некоторыми цефалоспоринами первого поколения, минимальная – с цефалоспоринами третьего и четвертого поколений, включая Панцеф®.

Доказано, что аллергических реакций на основную структуру бета-лактамового кольца не существует<sup>27</sup>. Пенициллины, це-

фалоспорины и карбапенемы имеют в структуре сходное бета-лактамовое кольцо, отличаясь при этом соседними кольцами и боковыми цепями. Боковая цепь, общая для некоторых пенициллинов и цефалоспоринов первого поколения, является основной причиной перекрестной аллергии.

Цефалоспорины третьего поколения по сравнению с защищенными аминопенициллинами демонстрируют лучший профиль переносимости. Показано, что при использовании препарата Панцеф® частота нежелательных явлений (диарея, жидкий стул, рвота) в 2–4 раза ниже, чем на фоне применения амоксицилина/клавуаната<sup>7</sup>.

Завершая выступление, докладчик напомнил высказывание профессора Б.С. Белова о том, что универсальной терапевтической схемы, гарантирующей 100-процентную элиминацию А-стрептококка из глотки, в мировой клинической практике

не существует. Возможные причины неудач могут быть связаны:

- ✓ с присутствием микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы, которые защищают БГСА от пенициллинов;
- ✓ ко-агрегацией между БГСА и *M. catarrhalis*;
- ✓ отсутствием представителей нормальной микрофлоры полости рта;
- ✓ плохим проникновением пенициллина в клетки небных миндалин и слизью на их поверхности;
- ✓ резистентностью к применяемому антибиотику;
- ✓ неадекватным выбором доз антибиотика и длительностью терапии;
- ✓ низкой приверженностью пациента лечению;
- ✓ повторным заражением БГСА при контакте с контаминированными предметами.

«Требуется анализ каждого фактора, только тогда мы добьемся успеха», – пояснил профессор В.М. Свистушкин в заключение.

### Острый средний отит. Коротко о главном

Как отметила д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Галина Николаевна НИКИФОРОВА, адекватное лечение пациентов с воспалительными заболеваниями среднего уха является актуальной проблемой оториноларингологии, поскольку количество таких больных не становится меньше. При этом отмечаются бурный рост резистентности к большинству применяемых в клинической практике антимикробных препаратов, высокий риск развития осложнений, хронизации процесса и стойкой тугоухости.

Острый средний отит (ОСО) – остро развившийся воспалительный процесс в слизистой оболочке среднего уха – барабанной полости, клетках сосцевидного отростка, слуховой трубе. Выделяют затянувшийся средний отит при наличии симптомов воспаления среднего уха в течение 3–12 месяцев после антибиотикотерапии, а также рецидивирующий острый средний отит, когда имеют место три и более отдельных эпизода ОСО в течение шести месяцев или четыре и более эпизода за 12 месяцев.

В норме полости среднего уха условно стерильны. Их инфицирование при остром воспалении всегда происходит тубогенным путем, что

определяет характер возбудителей. Микроорганизмы в барабанной полости аналогичны персистирующим микроорганизмам в верхних отделах дыхательных путей. Не исключены и другие способы проникновения инфекции в барабанную полость – травматический, ретроградный, гематогенный. В структуре отиатрической патологии на долю ОСО приходится 25–40%. По числу осложнений занимает второе место среди лорпатологии. Пик частоты острого гнойного среднего отита наблюдается в возрасте до шести месяцев (50% среди всех заболеваний уха). По мере взросления ребенка данный показатель снижается. У детей более старшего возраста частота заболеваемости ОСО сопоставима с таковой у взрослых (10–15%).

<sup>25</sup> Casey J.R., Pichichero M.E. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics*. 2004; 113 (4): 866–882.

<sup>26</sup> Granowitz E.V., Brown R.B. Antibiotic adverse reactions and drug interactions. *Crit. Care Clin*. 2008; 24 (2): 421–442.

<sup>27</sup> Castells M., Khan D.A., Phillips E.J. Penicillin allergy. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381 (24): 2338–2351.



## XII Петербургский форум оториноларингологов России

У детей до года ОСО обычно протекает как двусторонний процесс (80% случаев). У 20% наблюдается рецидив заболевания. К трем годам жизни 90% детей переносят ОСО однократно, 50% имеют несколько эпизодов заболевания, у 30% детей ОСО приобретает затяжное течение и склонность к рецидивированию.

Предрасполагающие факторы развития ОСО у детей представлены особенностями микробиоты (большой удельный вес вирусов и атипичных патогенов), детскими инфекциями, несовершенством иммунного ответа, аномалиями конституции (диатезы), искусственным вскармливанием, патологией бронхолегочной системы и наследственными факторами. К предрасполагающим факторам также относятся анатомо-физиологические особенности лор-органов: неполная консолидация височной кости; миксоидная ткань в полостях среднего уха; прямая, широкая и короткая слуховая труба; обильная васкуляризация мерцательного эпителия слизистой оболочки; нарушение микроциркуляции в полости носа; аденоидные вегетации; нарушения пневматизации соседнего отростка; плотная барабанная перепонка.

Исследования, проведенные в России, США, Европе и Японии, показали, что самым распространенным возбудителем ОСО является *S. pneumoniae*, на втором месте – нетипируемые штаммы *H. influenzae*, на третьем – *M. catarrhalis*. Реже ОСО вызывается другими микроорганизмами, например, стрептококками группы А и *S. aureus*. Этиология ОСО не может быть установлена по клинической форме, но следует отметить, что пневмококковый ОСО протекает тяжелее, чаще приводит к осложнениям и не склонен к саморазрешению.

Большинство авторов выделяют три стадии: катаральную, гнойную, репаративную. Однако оториноларингологи часто выделяют пять стадий ОСО: острый евстахиит, острое катаральное воспаление, острое гнойное воспаление, постперфоративная стадия, репаративная стадия.

Течение ОСО сопровождается выраженным болевым синдромом, что обусловлено иннервацией разнообразных сосудов и нервных окончаний. При гнойных процессах болевой синдром усиливается за счет токсического поражения нервных образований и сдавления нервных окончаний на фоне воспалительного отека<sup>28</sup>.

Трудности диагностики ОСО у детей обусловлены особенностями течения заболевания. Отоскопия не дает четких сведений. ОСО у детей редко протекает изолированно, чаще с патологией других органов и систем. Обычно доминируют косвенные поведенческие признаки. Например, ребенок инстинктивно тянется рукой к больному уху, трется затылком о подушку. Надавливание на козелок вызывает усиление боли. Имеет место картина раздражения мозговых оболочек (менингизм), наличие симптомов со стороны ЖКТ, а также местных симптомов в виде утолщения околоушной кожной складки, увеличения заушных лимфоузлов.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России (2016), основные принципы лечения ОСО включают восстановление функций слуховой трубки, системную этиотропную терапию (антивирусную, антибактериальную) по показаниям, патогенетическую терапию (противовоспалительные средства, мукоактивные препараты), местное и симптоматическое лечение, физиолечение, хирургическое лечение (парацентез, шунтирование барабанной полости).

Выраженная стадийность среднего отита предполагает индивидуальный подход к лечению на каждой стадии. При остром евстахиите применяют методы, направленные на восстановление функции слуховой трубы, лечение заболеваний, приведших к тубарной дисфункции.

Острое катаральное или гнойное воспаление (доперфоративное состояние) предусматривает использование этиопатогенетической терапии: топических препаратов с противовоспалительным и обезболивающим эффектом, системной анальгезирующей терапии, разгрузочной терапии, системной антибиотикотерапии и мукоактивной терапии, физиотерапии. Местная антибактериальная терапия на данной стадии ОСО нецелесообразна, поскольку антибиотик практически не проникает в очаг воспаления через целую барабанную перепонку. Антибиотики ускоряют выздоровление и прежде всего показаны детям младшего возраста или больным с двусторонним процессом, а также пациентам с тяжелым течением заболевания. Антимикробная терапия уменьшает риск клинической неудачи на 70% случаев, способствует бактериологической эрадикации возбудителя<sup>29, 30</sup>. Рациональная антибактериальная терапия не только уменьшает риск рецидива болезни, но и предотвращает формирование резистентности бактерий<sup>32</sup>.

Согласно клиническим рекомендациям (2021), в связи с вакцинацией против пневмококка происходит перераспределение возбудителей респираторных инфекций в сторону уменьшения доли пневмококков и увеличения доли гемофильной палочки у привитых пациентов.

В России с 2014 г. вакцинация детей пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ) введена в национальный календарь профи-

<sup>28</sup> Бербом Х., Кашке О., Навка Т., Свифт Э. Болезни уха, горла и носа. М., 2012.

<sup>29</sup> Sinus and Allergy Health Partnership, Otolaryngol Head Neck Surg, 2000, 123: 1–31.

<sup>30</sup> Brooks I., Gooch W.M., Jenkins S.G., et al. Medical management of acute bacterial sinusitis. Recommendations of a clinical advisory committee on pediatric and adult sinusitis. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl. 2000; 182: 2–20.





лактических прививок. На фоне применения ПКВ возрастает этиологическая значимость гемофильной палочки<sup>31, 32</sup>.

Гемофильная палочка не вырабатывает экзотоксинов, но продуцирует эндотоксин, который обладает цитотоксическими свойствами и существенно нарушает функцию мерцательного эпителия. Гемофильная палочка проникает в клетки эпителия респираторного тракта и макрофаги, и персистирует в них в течение 72 часов, что способствует повышению риска развития менингита и других внутричерепных осложнений.

Абсолютными показаниями к применению антибиотиков при ОСО являются возраст до двух лет, тяжелые формы заболевания, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом, температурой тела выше 38 °С с сохранением симптомов более 24 часов. Несмотря на то, что аминопенициллины являются препаратами первой линии, нельзя забывать об альтернативных препаратах, представленных цефалоспоридами второго и третьего поколений. При этом Панцеф®, относящийся к цефалоспоридам третьего поколения, в отличие от цефалоспоринов второго поколения, в частности цефуроксима, характеризуется более высокой эффективностью в отношении грамотрицательной флоры. Бета-лактамазонегативные амоксициллин-резистентные штаммы гемофильной палочки

устойчивы к амоксициллину/клавуланату, цефаклору и цефуроксиму. Доказано, что Панцеф® (цефиксим) обладает высокой активностью в отношении всех штаммов гемофильной палочки<sup>9, 33</sup>. Макролиды имеет смысл применять только при непереносимости аминопенициллинов и цефалоспоринов.

Альтернативной терапии следует отдавать предпочтение при наличии противопоказаний к назначению препарата выбора (диарея, аллергия и т.д.) и факторов риска инфекции, вызванной резистентными микроорганизмами<sup>34</sup>.

Препарат Панцеф® (цефиксим) характеризуется высокой активностью против респираторных патогенов: чувствительность *S. pneumoniae* к цефиксиму составляет 93,2%, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* – 100%<sup>8-10</sup>.

В международном исследовании The Alexander Project Россию представлял только 161 изолят пневмококка, или 1,8% генеральной совокупности, однако чувствительность 161 изолята пневмококка к цефиксиму достигла 93,8%<sup>35</sup>.

Согласно международным исследованиям и российским клиническим рекомендациям, Панцеф® считается эффективным в лечении инфекций лор-органов. Микробиологическая эффективность цефиксима в исследовании *R. Dagan* при лечении ОСО, ассоциированного с гемофильной инфекцией, составила 100% по сравнению с амоксициллином – 69,6%,

амоксициллина клавуланатом – 76,9%, цефуроксимом – 84,8%<sup>25</sup>.

Исследование С.А. Гончаровой по оценке эффективности антибактериальной терапии больных ОСО в амбулаторных условиях показало, что Панцеф® сокращает курс лечения ОСО на 18–24% по сравнению с макролидами и защищенными аминопенициллинами при сохранении высокой клинической эффективности (более 94%)<sup>36</sup>.

Установлено, что Панцеф® (цефиксим) характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с защищенными аминопенициллинами<sup>7</sup>.

Значимую роль в эффективности лечения играет комплаенс пациента. Однократный прием препарата Панцеф® обеспечивает лучший комплаенс по сравнению с двух-трехкратным приемом амоксициллина/клавуланата<sup>37</sup>.

К преимуществам препарата следует отнести возможность применения при беременности. Использование цефиксима во время беременности не увеличивает риск развития врожденных аномалий, концентрации препарата в плазме крови плода в 60 раз ниже, чем в плазме крови матери<sup>38</sup>. «Препарат Панцеф® показан для лечения гнойного ОСО, затянувшегося и рецидивирующего ОСО, его можно использовать для эмпирической терапии, в том числе пневмококковой инфекции», – констатировала профессор Г.Н. Никифорова. ☺

<sup>31</sup> Hedrick J.A. Community-acquired upper respiratory tract infections and the role of third-generation oral cephalosporins. Expert Rev. Anti. Infect. Ther. 2010; 8 (1): 15–21.

<sup>32</sup> Coker T.R., Chan L.S., Newberry S.J., et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. JAMA. 2010; 304 (19): 2161–2169.

<sup>33</sup> Гучев И.А., Рафальский В.В., Мелехина Е.В. Роль цефиксима в терапии обострения хронической обструктивной болезни легких. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008; 10 (3): 270–282.

<sup>34</sup> Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. МАКМАХ, Смоленск, 2007.

<sup>35</sup> Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Grüneberg R.N. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. J. Antimicrob. Chemother. 2003; 52 (2): 229–246.

<sup>36</sup> Гончарова С.А. Антибактериальная терапия острого среднего отита в амбулаторных условиях. Терапия. 2019; 8 (34): 10–15.

<sup>37</sup> Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008; 10 (1): 15–23.

<sup>38</sup> Гаджиева З.К. Особенности подхода к диагностике и лечению рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. Урология. 2013; 3: 84–90.