

## ТЕРАПИЯ БОЛНЫХ С ОСТРЫМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

К распространенным инфекциям верхних и нижних дыхательных путей относятся острый средний отит, острый тонзиллофарингит, бактериальный риносинусит, обострение хронического бронхита и обструктивной болезни легких, внебольничная пневмония.

Острый средний отит (ОСО) — инфекционное воспаление оболочек воздухоносных полостей среднего уха с появлением выпота в барабанной полости. Чаще болеют дети. Источником инфицирования барабанной полости служат микроорганизмы, колонизирующие глотку, поэтому ведущими бактериальными возбудителями ОСО являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, определенную роль играют *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*.

Вид возбудителя влияет на характер клинических проявлений ОСО: в присутствии *H. influenzae* чаще отмечается конъюнктивит и редко возникает лихорадка, а пневмококковая инфекция, наоборот, сопровождается высокой температурой тела и отсутствием конъюнктивита. У 60–80 % пациентов в течение 1–7 дней происходит полное разрешение клинических проявлений (болевого синдрома и лихорадки) при раннем назначении симптоматического лечения в отсутствие антибактериальной терапии, поэтому назначение антибиотиков всем пациентам с диагнозом ОСО в начале заболевания нецелесообразно. Антибиотики обязательно назначают детям до 2 лет, а также в случае отсутствия положительной динамики в течение 24–72 ч наблюдения. Как правило, применяют β-лактамы внутрь, а в случае их непереносимости — макролиды и у взрослых пациентов дополнительно левофлоксацин. Развитие осложнений (мастоидит, лабиринтит, менингит, абсцесс мозга, тромбоз сигмовидного синуса) является показанием для госпитализации и требует проведения парентеральной антибактериальной терапии.

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) — инфекционное воспаление слизистой оболочки ротоглотки и небных миндалин, склонное к спонтанному разрешению, осложняющееся в ряде случаев развитием гнойных процессов в окружающих тканях, а при стрептококковой этиологии — острой ревматической лихорадкой или гломерулонефритом.

Относится к наиболее распространенным заболеваниям верхних дыхательных путей в разных возрастных группах, но чаще поражает детей дошкольного и школьного возраста.

Вирусная инфекция имеет существенное значение при ОТФ. Среди бактериальных возбудителей наиболее важным является *S. pyogenes*; стрептококки других серологических групп наблюдаются редко, а этиологическая роль прочих микроорганизмов подвергается сомнению. ОТФ является ведущим симптомом дифтерии и одним из проявлений инфекционного мононуклеоза, а также гонококковой инфекции при оральном сексе.

Антибиотикотерапия направлена прежде всего на эрадикацию *S. pyogenes*. При амбулаторном лечении в течение 10 дней назначают внутрь пенициллины (феноксиметилпенициллин 1500 мг 2 р/сут, амоксициллин 500 мг 3 р/сут, амоксициллин/клавуланат 875/125 мг 2 р/сут; для детей доза по амоксициллину — 45 мг/кг/сут в 2 приема), а в

качестве альтернативной терапии используют кларитромицин (15 мг/кг/сут в 2 приема), азитромицин (12 мг/кг/сут 5 дней), клиндамицин (20 мг/кг/сут в 3 приема), цефуроксим аксетил (20 мг/кг/сут в 2 приема), либо левофлоксацин (500 мг/сут у взрослых), характеризующийся высокой антистрептококковой активностью.

Почти в 30 % случаев терапия ОТФ пенициллином неэффективна, что может быть связано: с недостаточной концентрацией антибиотика в очаге воспаления из-за несоблюдения режимов дозирования; продукцией β-лактамаз ротовой флорой, инактивирующей пенициллин до его взаимодействия с *S. pyogenes*; затруднением проникновения антибиотика в орофарингеальный секрет; локализацией *S. pyogenes* внутри эпителиальных клеток респираторного тракта, где они оказываются защищенными от действия антибиотика. В этой связи способность макролидов и левофлоксацина к внутриклеточной локализации обеспечивает им фармакокинетические преимущества перед β-лактамами при лечении ОТФ.

Показаниями для госпитализации и проведения парентеральной антибиотикотерапии являются: распространение инфекционного процесса на глубокие ткани, развитие паратонзиллярного абсцесса, ретро- и парафарингеальных абсцессов, флегмоны.

Бактериальный риносинусит — инфекционное воспалительное заболевание околоносовых пазух. С одинаковой частотой встречается во всех возрастных группах и обычно является вторичной инфекцией после перенесенной вирусной инфекции, вызванной риновирусами (в 50 % случаев), коронавирусами, респираторно-синтициальным вирусом, вирусами гриппа А и В, аденовирусами, вирусами парагриппа. По длительности заболевания выделяют острый синусит (менее 3 мес), рецидивирующий острый синусит (2–4 случая острого синусита за год), хронический синусит (более 3 мес), обострение хронического синусита (усиление имеющихся и/или появление новых симптомов). Основными возбудителями при остром бактериальном синусите (ОБС) являются *S. pneumoniae* (при пневмококковой инфекции, в отличие от других патогенов, редко наблюдается спонтанное разрешение инфекционного процесса) и *H. influenzae*, существенно реже встречаются *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, анаэробы. Этиология рецидивирующего острого риносинусита принципиально не отличается от ОБС, но при обострении хронического риносинусита возрастает роль стафилококковой и стрептококковой инфекции при снижении удельного веса *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, чаще встречаются грибы и энтеробактерии.

При легком и среднетяжелом течении ОБС пациентам назначают внутрь амоксициллин, амоксициллин/клавуланат и цефуроксим аксетил в течение 7–10 дней. При аллергии на β-лактамы применяют макролиды. Для лечения пациентов, получавших антибиотики в предшествующие 4–6 недель, рекомендуются ингибиторозащищенные пенициллины и респираторные фторхинолоны. В тяжелых случаях препаратами выбора являются парентеральные цефалоспорины II–III поколения, фторхинолоны; по возможности используют ступенчатую терапию с

переходом на прием препаратов внутрь. В качестве вспомогательной терапии применяют интраназальные соляные растворы и местные сосудосуживающие средства. Антигистаминные препараты не рекомендованы для рутинного использования.

При обострении хронического синусита используют ступенчатую терапию респираторными фторхинолонами и ингибиторозащищенными пенициллинами, комбинированную терапию цефалоспоридами III–IV поколения с метронидазолом.

Хронический бронхит (ХБ) — характеризуется прогрессирующим воспалением и морфологической перестройкой слизистой оболочки трахеи и бронхов, клинически проявляется хроническим кашлем с мокротой в течение не менее 3 мес за 2 последовательных года при отсутствии других причин кашля, протекает с обострениями и ремиссиями.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — прогрессирующий ХБ, сопровождающийся необратимой или частично обратимой обструкцией дыхательных путей с ограничением экспираторного воздушного потока.

Инфекционное обострение ХБ традиционно связывают с нетипируемыми штаммами *H. influenzae* (30–59 %), *S. pneumoniae* (15–25 %) и *M. catarrhalis* (до 22 %), что чаще отмечается среди больных с  $ОФВ_1 > 50\%$ . Отмечен высокий удельный вес *Haemophilus parainfluenzae* (до 25 % всех тяжелых обострений ХОБЛ и до 30 % обострений ХБ). По мере нарастания функционального дефекта бронхов ( $ОФВ_1 < 50\%$ ) повышается роль *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa*. К факторам риска развития синегнойной инфекции относятся: недавняя госпитализация, частое применение антибиотиков (4 курса в течение последнего года), тяжелое течение ХОБЛ ( $ОФВ_1 < 30\%$ ), выделение *P. aeruginosa* в предшествующее обострение или колонизация дыхательных путей в стабильном периоде. Роль атипичных возбудителей при обострениях ХБ противоречива. *Chlamydia pneumoniae* встречается в 4–10 % случаев, существенно реже обнаруживают *Mycoplasma pneumoniae*. Вирусы могут быть причиной 30 % всех обострений ХБ, с преобладанием риновирусов (27 %) и незначительной долей (3 %) вирусов гриппа А и В в межэпидемический период; коронавирусы, респираторно-синтициальные и аденовирусы имеют второстепенное значение.

Классическими признаками, характеризующими обострение заболевания, являются критерии, предложенные Anthonisen и соавт.: появление или усиление одышки; увеличение объема отделяемой мокроты; усиление гнойности мокроты. Наличие всех трех вышеуказанных критериев описывается как I тип, двух из них — как II тип, одного — как III тип обострения заболевания. Антибиотики не рекомендуются для пациентов, относящихся к III типу и II типу при отсутствии гнойной мокроты, но антибиотикотерапия оправдана с позиции клинико-экономической эффективности у пациентов I типа и II типа с усилением гнойности мокроты, а также при тяжелой степени обострения, требующей проведения искусственной вентиляции легких.

Тяжесть инфекционного обострения ХБ играет ведущую роль в выборе антимикробной терапии. При неосложненном ХБ обострения возникают менее 4 раз в год, возраст больных не превышает 65 лет при отсутствии серьезных сопутствующих заболеваний и значениях

$ОФВ_1 > 50\%$ . Признаками осложненного обострения ХОБЛ являются: возраст пациента  $\geq 65$  лет и/или выраженные нарушения вентиляционной функции легких ( $ОФВ_1 < 50\%$ ), и/или наличие серьезных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек), и/или 4 и более обострений в течение года, и/или госпитализация по поводу обострения в предшествующие 12 мес, и/или использование системных глюкокортикоидов или антимикробных препаратов в предшествующие 3 мес. Тяжелое обострение сопровождается симптомами острой дыхательной недостаточности, постоянным отделением гнойной мокроты, частыми обострениями, наличием бронхоэктазов. На амбулаторном этапе лечения предпочтение отдают препаратам, назначаемым внутрь, у стационарных больных проводят парентеральную антибиотикотерапию и по мере стабилизации состояния больного на 4–5-й день переходят на пероральные формы (ступенчатая терапия). Сроки лечения составляют в среднем 7–10 дней. Для левофлоксацина и моксифлоксацина показано, что курсы терапии в течение 5 дней столь же эффективны, как 10-дневные курсы лечения  $\beta$ -лактамами и 7 дней макролидами.

Внебольничная пневмония (ВП) — развившееся вне стационара острое инфекционное заболевание, характеризующееся выявляемым при объективном и рентгенологическом обследовании очаговым поражением респираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией и выраженными в различной степени лихорадочной реакцией и интоксикацией.

При ВП наиболее частым возбудителем является *S. pneumoniae*, вызывающий заболевание в 20–60 % случаев в зависимости от возраста больных, наличия и тяжести сопутствующих заболеваний, эпидемиологической ситуации и других факторов; атипичные микроорганизмы (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) суммарно занимают второе место; реже встречаются *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* (в период эпидемии гриппа) и другие условные патогены. Поскольку ни один из микробиологических методов ввиду существенных ограничений не способен идентифицировать всех потенциальных возбудителей ВП, у 30–50 % больных этиологию инфекционного процесса установить не удается, а назначение антимикробных препаратов, как в начале, так и на всем протяжении заболевания осуществляется эмпирически. В этой связи важно на первоначальном этапе лечения правильно выбрать лекарственное средство для подавления инфекции с учетом современных представлений об этиологии пневмоний в разных группах больных и фармакологических характеристик химиопрепаратов.

В соответствии с современными подходами к ведению взрослых пациентов с ВП значительное их число может лечиться на дому. Среди них выделяют две группы, различающиеся между собой по этиологической структуре и тактике антибактериальной терапии. В первую группу включены пациенты в возрасте до 60 лет без сопутствующей патологии, у которых адекватный клинический эффект можно получить при применении пероральных препаратов — амоксициллина или современных макролидов (последним следует отдавать предпочтение при непереносимости  $\beta$ -лактамов или при подозрении на наличие микоплазм и хламидий); в качестве альтернативных препаратов рекомендуются респираторные фторхинолоны.

Во вторую группу включены лица старше 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями, влияющими на этиологию и прогноз ВП: ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дистрофия. У пациентов этой группы также могут быть эффективными пероральные антибиотики, но в связи с повышением этиологической роли энтеробактерий рекомендуется амоксициллин/клавуланат, а в связи с вероятной хламидийной этиологией ВП возможно проведение комбинированной терапии  $\beta$ -лактамами и макролидами.

Парентеральные антибиотики могут применяться лишь в единичных случаях, например, предполагаемая низкая комплаентность при приеме пероральных препаратов, отказ или невозможность своевременной госпитализации. Обычно рекомендуется цефтриаксон внутримышечно, возможно его сочетание с макролидами или доксициклином.

При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена при стойкой нормализации температуры тела на протяжении 3–4 дней. При таком подходе длительность лечения составляет 7–10 дней.

При госпитализации пациента необходимо оценить тяжесть его состояния для решения вопроса о месте лечения — в отделении общего профиля или в ОРИТ. Тяжелая ВП проявляется симптомами дыхательной недостаточности и/или признаками тяжелого сепсиса или септического шока, характеризуется плохим прогнозом и требует проведения интенсивной терапии. Лечение целесообразно начинать с парентеральных антибиотиков. Через 3–4 дня лечения при нормализации температуры, уменьшении интоксикации и других симптомов заболевания возможен переход на пероральное применение антибиотика до завершения полного курса терапии. При нетяжелой ВП рекомендуется применение аминопенициллинов и цефалоспоринов II–III поколения, а наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного против "атипичных" возбудителей, по данным ряда исследований, улучшает прогноз и сокращает сроки пребывания больного в стационаре. Альтернативой им могут служить респираторные фторхинолоны.

При тяжелой ВП отсрочка в назначении антибиотиков на 4 ч и более существенно ухудшает прогноз. Препаратами выбора являются внутривенные цефалоспорины III поколения или защищенные аминопенициллины в комбинации с макролидами для внутривенного введения, что позволяет перекрыть практически весь спектр потенциальных возбудителей тяжелой ВП.

У пациентов с факторами риска развития синегнойной инфекции (они изложены выше для группы больных ХОБЛ) применяются препараты, активные против *P. aeruginosa*.

Из препаратов группы фторхинолонов предпочтение следует отдавать левофлоксацину и моксифлоксацину, которые вводятся внутривенно. Они обладают повышенной антипневмококковой активностью, включая *S. pneumoniae*, резистентные к  $\beta$ -лактамам и макролидам. При этом высокорезистентные к пенициллину штаммы (МПК  $\geq 2$  мг/л) также устойчивы к цефуросиму (100 %), цефотаксиму (20–25 %), эритромицину (до 50 % штаммов), азитромицину (до 80 % штаммов), котримоксазолу ( $> 70$  %). Исследования *in vitro* показали, что левофлоксацин одинаково эффективен против пневмококков с разной чувствительностью к пенициллину, а резистентность к нему среди устойчивых к пенициллину пневмококков не превышает 1 %, что выгодно отличает его от азитромицина.

Многоцентровые сравнительные исследования свидетельствуют о высокой эффективности левофлоксацина при лечении ВП (внутривенно/внутри;  $n = 443$ ) в сравнении с цефтриаксоном (внутривенно, затем цефуросим аксетил внутри;  $n = 437$ ), где через 1 неделю отмечался клинический эффект — соответственно у 96 и 90 % больных, а эрадикация возбудителя соответственно в 98 и 85 % случаев ( $p > 0,05$ ).

При лечении ВП, обусловленных устойчивыми к макролидам пневмококками, клиническая эффективность левофлоксацина при приеме внутрь достигала 96 % в сравнении коамоксиклавом — 85 %, а эрадикация возбудителя составляла 100 %.

По данным мета-анализа в 191 случае ВП с атипичными возбудителями эффективность левофлоксацина достигала в среднем 96 % (против 94 % в группе больных, где использовали комбинацию цефалоспорины или коамоксиклава с макролидом). При этом результативность левофлоксацина составила 100 % при микоплазменной и 96 % при хламидийной инфекции, а при легионеллезной пневмонии — 92 % (против 83 % в группе сравнения).

Среди фторхинолонов левофлоксацин отличается самой низкой частотой нежелательных явлений как со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы, так и по частоте кожно-аллергических реакций. Его фототоксичность не превышает эффект слабого солнечного ожога, вероятно, за счет меньшей способности генерировать свободные кислородные радикалы в коже. К числу редких нежелательных явлений относится увеличение интервала QT на электрокардиограмме и нарастание желудочковой аритмии. Относительно редко возникают тендиниты и разрывы сухожилий (для левофлоксацина 1 случай на 100 тыс пациентов, для других фторхинолонов — на 5000 пациентов) у лиц старше 60 лет и на фоне сопутствующей кортикостероидной терапии, связанные с нарушением структуры коллагена и гипомagneмией.

### Заключение

Современная антибактериальная терапия респираторных инфекций основана на использовании трех основных групп препаратов —  $\beta$ -лактамов (в первую очередь пенициллинов, а при тяжелых инфекциях — цефалоспоринов), современных макролидов (кларитромицина и азитромицина) и респираторных фторхинолонов (преимущественно левофлоксацина и моксифлоксацина). Они занимают прочное положение в стандартах лечения в соответствии с нозологией и тяжестью течения заболевания. Проведение крупномасштабных сравнительных рандомизированных исследований позволяет оценить их клиническую и микробиологическую эффективность в разных группах больных, что наряду с результатами мониторинга антибиотикорезистентности основных возбудителей, фармакокинетическими характеристиками и степенью безопасности антибиотика способствует более объективному выбору схемы лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

*(По материалам статьи М. Н. Зубкова  
"Алгоритм терапии острых и хронических инфекций  
верхних и нижних дыхательных путей" //  
Русский мед. журнал. — 2009. — Т. 17, № 2. — С. 123–130)*