

Спецвыпуск 2

# ВЕСТНИК ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА



[www.antimicrob.ru](http://www.antimicrob.ru)

# Вестник практического врача

---

Спецвыпуск 2:  
Руководство IDSA по лечению  
острого бактериального риносинусита  
у детей и взрослых

Свидетельство о регистрации  
ПИ №77–11816 от 14 февраля 2002 г.

**Соучредители**

Межрегиональная общественная организация  
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»  
Общество с ограниченной ответственностью  
«Центр по биотехнологии, медицине и фармации»

**Адрес редакции:**

117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д.3-а.  
Тел./факс: (495) 111-51-55, 234-98-92

**Главный редактор:**

Рафальский В. В.

**Ответственный секретарь:**

Довгань Е. В.

**Редакционная коллегия:**

Авдеев С. Н.  
Волков И. К.  
Дворецкий Л. И.  
Зайцев А. В.  
Кира Е. Ф.  
Рязанцев С. В.  
Самсонов А. А.  
Сидоренко С. В.  
Соколовский Е. В.  
Шевяков М. А.  
Яковлев С. В.

# Руководство IDSA по лечению острого бактериального риносинусита у детей и взрослых

*Anthony W. Chow, Michael S. Benninger, Itzhak Brook, Jan L. Brozek, Ellie J. C. Goldstein, Lauri A. Hicks, George A. Pankey, Mitchel Seleznick, Gregory Volturo, Ellen R. Wald, Thomas M. File Jr*

Риносинусит является очень распространенным заболеванием. В рамках Национальной программы по изучению состояния здоровья населения<sup>1</sup>, проводившейся в 2008 г., было показано, что приблизительно каждый седьмой (13,4%) взрослый в возрасте  $\geq 18$  лет перенес риносинусит в течение предыдущих 12 месяцев. Заболеваемость среди взрослых у женщин выше, чем у мужчин (приблизительно в 1,9 раза), при этом пик заболеваемости приходится на взрослых в возрасте 45-74 лет.

В данном руководстве термин «риносинусит» используется наравне с термином «синусит». Это обусловлено тем, что слизистая носа граничит со слизистой параназальных синусов и любая воспалительная реакция в синусах, как правило, сопровождается воспалением слизистой полости носа. Под острым риносинуситом понимают воспаление слизистой оболочки полости носа и параназальных синусов продолжительностью до 4 недель. Риносинусит может вызываться различными факторами, такими как аллергены, раздражители окружающей среды, также он может иметь инфекционную этиологию: вирусную, бактериальную или грибковую.

Острый риносинусит наиболее часто имеет вирусную этиологию, связанную с инфекциями верхних дыхательных путей (ИВДП) или простудой. Проспективное исследование с участием детей в возрасте 6-35 месяцев показало, что частота ИВДП вирусной этиологии составляла 6 эпизодов инфекции на 1 ребенка в год. Среди взрослых величина данного показателя составляет 2-3 эпизода на 1 пациента в год. Вторичная бактериальная инфекция придаточных пазух носа после перенесенной вирусной ИВДП развивается у 0,5-2% взрослых и у 5% детей. Острый риносинусит в 2-10% случаев имеет бактериальную этиологию, а в 90-98% случаев вызывается вирусами. Несмотря на это, риносинусит занимает 5 место среди причин назначения антимикробных препаратов (АМП) врачами общей практики.

Общие прямые расходы системы здравоохранения, приходящиеся на пациентов с первичным диагнозом «синусит», по данным за 1996 год составляли более 3 млрд. \$ в год. Недавнее национальное исследование потребления АМП при ИВДП в США показало, что 81% назначений приходилось на взрослых с острым риносинуситом, несмотря на тот факт, что, по данным плацебо-контролируемых исследований, при-

близительно у 70% пациентов отмечается спонтанное улучшение. Таким образом, избыточное назначение АМП является серьезной проблемой в лечении острого риносинусита, в основном из-за сложностей в дифференциальной диагностике между острым бактериальным риносинуситом и ИВДП вирусной этиологии.

Настоящее руководство, разработанное группой экспертов IDSA, ориентировано на решение некоторых наиболее спорных вопросов, касающихся начала эмпирической антимикробной терапии ОБРС у детей и взрослых. Значительное внимание уделено определению клинических проявлений, позволяющих дифференцировать бактериальный риносинусит от вирусного, и выбору режимов антимикробной терапии (АМТ) на основании профилей чувствительности ведущих респираторных патогенов к АМП на территории США.

Основной целью данного руководства является повышение частоты рационального использования АМТ первой линии у пациентов с предполагаемым диагнозом ОБРС. Второстепенными целями руководства являются уменьшение избыточного или неадекватного использования АМП у пациентов с острым вирусным риносинуситом или бактериальной инфекцией, склонной к саморазрешению, и предотвращение роста антибиотикорезистентности респираторных патогенов.

Руководство в первую очередь предназначено для врачей первичного звена и отделений неотложной медицинской помощи, а также семейных врачей, терапевтов, педиатров и врачей скорой медицинской помощи. Расширенная аудитория руководства включает в себя специалистов в области инфекционных болезней, отоларингологов, аллергологов и хирургов, проводящих оперативные вмешательства на органах головы и шеи.

## Краткое изложение рекомендаций

**Рекомендация 1.** Следующие клинические проявления (любые из трех) рекомендуются для дифференциальной диагностики острого бактериального риносинусита от острого вирусного риносинусита:

I. Начало заболевания со стойких симптомов или признаков, сходных с острым риносинуситом, сохраняющихся более 10 дней без клинического улучшения;

II. Начало заболевания с лихорадки (выше 39 °С) и выраженных симптомов интоксикации, а также гнойных выделений из носа или лицевой боли, продолжающихся как минимум 3-4 последовательных дня с момента дебюта заболевания, или

III. Начало заболевания с ухудшения клинической картины, характеризующегося возникновением новых эпизодов лихорадки, головной боли или увеличением назальных выделений после типичной вирусной ИВДП, которая продолжалась 5-6 дней и изначально имела тенденцию к улучшению (развитие второй волны заболевания).

**Рекомендация 2.** Начинать антимикробную терапию как можно раньше после установления клинического диагноза ОБРС с использованием рекомендации 1.

**Рекомендация 3.** Назначение амоксициллина/клавуланата является более предпочтительным по сравнению с амоксициллином в качестве стартовой эмпирической антимикробной терапии ОБРС у детей.

**Рекомендация 4.** Назначение амоксициллина/клавуланата является более предпочтительным по сравнению с амоксициллином в качестве стартовой эмпирической антимикробной терапии ОБРС у взрослых.

**Рекомендация 5.** Назначение высоких доз (2 г 2 раза/сут внутрь либо 90 мг/кг/сут 2 раза/сут внутрь)<sup>1</sup> амоксициллина/клавуланата рекомендовано детям и взрослым с ОБРС в географических регионах с распространенностью инвазивных пенициллин-резистентных штаммов *S. pneumoniae* ≥ 10%; пациентам с тяжелым течением заболевания (например, с выраженной системной реакцией в виде лихорадки ≥ 39 °С и риском развития гнойных осложнений); детям, посещающим детские дошкольные учреждения; пациентам < 2 лет или > 65 лет; пациентам, недавно выписанным из стационара, получавшим антимикробные препараты в течение предыдущего месяца или страдающим иммунодефицитом.

**Рекомендация 6.** Назначение β-лактамного антибиотика (амоксициллина/клавуланата) является более предпочтительным по сравнению с респираторными фторхинолонами для стартовой эмпирической антимикробной терапии.

**Рекомендация 7.** Макролиды (klarитромицин и азитромицин) не рекомендованы для эмпирической терапии в связи с высоким уровнем устойчивости к ним *S. pneumoniae* (~ 30%).

**Рекомендация 8.** Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) не рекомендован для эмпирической терапии в связи с высоким уровнем устойчивости к нему *S. pneumoniae* и *H. influenzae* (~ 30-40%).

**Рекомендация 9.** Доксициклин может быть использован как альтернатива амоксициллину/клавуланату для стартовой эмпирической терапии ОБРС у взрослых в связи с его высокой активностью в отношении респираторных патогенов и отличными фармакокинетическими/фармакодинамическими характеристиками.

**Рекомендация 10.** Пероральные цефалоспорины II-III поколений больше не могут быть рекомендованы для эмпирической монотерапии ОБРС в связи с тем, что уровень антибиотикорезистентности *S. pneumoniae*

к ним значительно варьирует. Комбинация пероральных цефалоспоринов III поколения (цефиксим или цефподоксим) с клиндамицином может применяться в качестве терапии второй линии у детей с аллергией на пенициллины (кроме аллергии I типа) или у детей из географических регионов, эндемичных по пенициллин-резистентным штаммам *S. pneumoniae*.

**Рекомендация 11.** Для эмпирической антимикробной терапии у взрослых с аллергией на пенициллины в анамнезе в качестве альтернативных препаратов могут использоваться либо доксициклин (противопоказан у детей), либо респираторные фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин).

**Рекомендация 12.** Левофлоксацин<sup>2</sup> показан детям с аллергией I типа на пенициллин; у детей с аллергией на пенициллины не I типа возможно использование комбинации клиндамицина с пероральными цефалоспоридами III поколения (цефиксим или цефподоксим).

**Рекомендация 13.** Несмотря на то, что *S. aureus* (включая метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* [MRSA]) потенциально может вызывать ОБРС, рутинное назначение антимикробных препаратов, активных против *S. aureus* или MRSA, в рамках эмпирической стартовой терапии ОБРС не рекомендуется.

**Рекомендация 14.** Рекомендуемая длительность антимикробной терапии неосложненного ОБРС у взрослых составляет 5-7 дней.

**Рекомендация 15.** У детей с ОБРС по-прежнему рекомендуется проводить антимикробную терапию в течение 10-14 дней.

**Рекомендация 16.** Интраназальные орошения с использованием физиологического или гипертонического солевых растворов рекомендуются в качестве дополнительной терапии ОБРС.

**Рекомендация 17.** Интраназальные кортикостероиды (ИНКС) рекомендуются в качестве дополнения к эмпирической антимикробной терапии ОБРС, прежде всего пациентам с указанием на аллергический ринит в анамнезе.

**Рекомендация 18.** Пациентам с ОБРС не рекомендуется назначение в качестве дополнительной лекарственной терапии топических/пероральных деконгестантов и/или антигистаминных препаратов.

**Рекомендация 19.** Использование альтернативной стратегии ведения пациента рекомендуется при ухудшении клинической картины спустя 48-72 часа от начала стартовой эмпирической антимикробной терапии или при отсутствии клинического улучшения, несмотря на проведение стартовой эмпирической антимикробной терапии в течение 3-5 дней.

**Рекомендация 20.** Алгоритм ведения больных, которые не отвечают на эмпирическую антимикробную терапию первой линии, показан на рис. 3. У пациентов, у которых ухудшается состояние спустя 72 часа или не наступает улучшение после 3-5 дней эмпирической антимикробной терапии препаратами первой линии, должны быть исключены возможность инфекции, вызванной устойчивыми возбудителями, неинфекционная этиология болезни, наличие структурных аномалий или других причин неэффективности терапии.

1. Расчет дозы по амоксициллину

2. В России фторхинолоны противопоказаны в детском и подростковом возрасте до 18 лет

**Рекомендация 21.** У пациентов, не ответивших на эмпирическую антибактериальную терапию, при получении материала для культурального исследования в большей степени рекомендуется проводить прямую аспирацию содержимого синуса, чем использовать мазки из носоглотки.

**Рекомендация 22.** Получение материала для культурального исследования из среднего носового хода с использованием эндоскопии может рассматриваться как альтернативный подход у взрослых, однако целесообразность использования этого метода у детей не установлена.

**Рекомендация 23.** Культуральное исследование мазков из носоглотки не является достоверным и не рекомендуется для микробиологической диагностики ОБРС.

**Рекомендация 24.** У пациентов с ОБРС с подозрением на развитие гнойных осложнений для локализации очага инфекции и для выбора тактики дальнейшей терапии более предпочтительно выполнение компьютерной томографии (КТ) в аксиальной и коронарной проекции с использованием контраста, чем проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ).

**Рекомендация 25.** Для консультации узким специалистом (например, отоларинголог, специалист по инфекционным заболеваниям или аллерголог) должны быть направлены пациенты, страдающие тяжелыми заболеваниями или иммунодефицитом; отрицательной клинической динамикой, несмотря на эскалацию антибактериальной терапии; или пациенты, у которых имеют место периодические обострения риносинусита со светлыми промежутками между эпизодами обострения.

## Подробное изложение рекомендаций

### I. Рекомендации по стартовой терапии

Какие клинические проявления позволяют наилучшим образом отличить пациентов с острым бактериальным риносинуситом от пациентов с острым вирусным риносинуситом?

**Рекомендация 1.** Следующие клинические проявления (любые из трех) рекомендуются для дифференциальной диагностики острого бактериального риносинусита от острого вирусного риносинусита:

I. Начало заболевания со стойких симптомов или признаков, сходных с острым риносинуситом, сохраняющихся более 10 дней без клинического улучшения

II. Начало заболевания с лихорадки (выше 39 °С) и выраженных симптомов интоксикации, а также гнойных выделений из носа или лицевой боли, продолжающихся как минимум 3-4 последовательных дня с момента дебюта заболевания, или

III. Начало заболевания с ухудшения клинической картины, характеризующегося возникновением новых эпизодов лихорадки, головной боли или увеличением назальных выделений после типичной вирусной ИВДП, которая продолжалась 5-6 дней и изначально имела тенденцию к улучшению (развитие второй волны заболевания).

### Краткое изложение доказательств

Клиническая диагностика ОБРС является двухступенчатым процессом: (1) доказательство наличия синусита, базирующееся на клинической картине, типичной как для бактериального, так и для вирусного риносинусита, и (2) доказательство бактериальной природы синусита, которое базируется на типичном начале и течении заболевания, позволяющих с большей вероятностью предположить бактериальную, нежели вирусную, природу заболевания.

Ранние исследования, посвященные изучению прогностической ценности симптомов для диагностики острого риносинусита, основывались на данных рентгенографии и КТ, которые не могли разграничить бактериальную этиологию заболевания и вирусную. Эти исследования установили несколько основных и второстепенных симптомов, позволяющих выявить пациентов с острым риносинуситом. Например, наличие как минимум 2 основных или 1 основного и 2 второстепенных симптомов. В то же время для повышения вероятности бактериальной этиологии риносинусита необходимы дополнительные клинические критерии. В двух исследованиях, выполненных у взрослых пациентов, предпринята попытка определить прогностическое значение отдельных симптомов максиллярного риносинусита по сравнению с проведением пункции синуса. К сожалению, эти сравнения основывались в большей степени на характеристике и наличии аспириата (например, гнойный по сравнению со слизисто-гнойным характером или отсутствием гнойного содержимого), чем на данных культурального исследования, в связи с чем имеют ограниченное значение.

Ретроспективный анализ исследования, выполненного в условиях общей практики в Дании, был посвящен изучению прогностического значения клинических критериев в случае микробиологически подтвержденного максиллярного синусита у взрослых пациентов. Только зубная боль в области проекции максиллярного синуса (ОШ<sup>1</sup> 2,9 [95% ДИ<sup>2</sup> 1,3-6,3]) и лихорадка выше 38,0 °С (ОШ 2,9 [95% ДИ 1,3-6,3]) имели достоверную положительную связь с выделением *S. pneumoniae* или *H. influenzae* из содержимого синуса. В то же время зубная боль не является частым клиническим проявлением ОБРС, за исключением одонтогенного синусита, кроме того, в 50% исследований содержимого синуса не было обнаружено роста бактерий. Таким образом, не существует валидированных исследований, основывающихся на данных культуральной оценки аспириата синуса, посвященных изучению прогностического значения отдельных клинических симптомов для диагностики ОБРС.

Настоящее руководство рекомендует для клинической диагностики ОБРС использовать характерный спектр клинических проявлений ОБРС, принимая во внимание не только длительность респираторных симптомов, но также тяжесть заболевания, скорость развития и классическую двухстадийность заболевания для дифференциации вирусного и бактериального риносинусита. Эти рекомендации являются попыткой улучшить возможность дифференциации

1. ОШ – отношение шансов

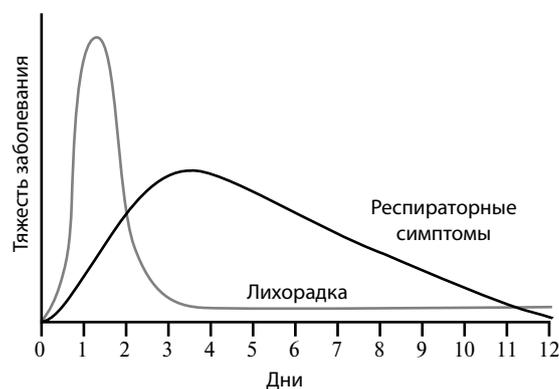
2. ДИ – доверительный интервал

бактериального и вирусного риносинусита, базируясь исключительно на длительности сохранения симптомов в течение 7-10 дней. Они включают критерии, которые изначально были предложены в 2003 г. при создании междисциплинарного консенсуса, в котором принимали участие 5 национальных обществ отоларингологов, челюстно-лицевых хирургов, аллергологов-иммунологов и ринологов.

Подобный подход к определению ОБРС (сохранение симптомов в течение 10 дней с учетом ухудшения в пределах 12 недель или прогрессирование симптоматики в течение 5 дней) был принят Европейским меморандумом по риносинуситу и назальным полипам в 2007 г. Точность этих критериев была изначально верифицирована в детской популяции. Wald et al. выполняли пункцию синуса у детей, у которых отмечалось либо персистирование симптомов, либо тяжелое течение заболевания, и выявили у 77% пациентов возбудитель в диагностическом титре. В противоположность этому у взрослых пациентов с симптомами, длящимися >7-10 дней, вероятность подтверждения бактериальной природы инфекции, путем изучения аспирата синуса, без использования дополнительных квалифицирующих клинических характеристик, составляет около 60%. Сходные данные получены в недавно проведенном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), в котором изучали антимикробную терапию ОБРС у взрослых, у которых симптомы сохранялись >7 дней. Только у 64% включенных пациентов бактериологическое исследование содержимого, полученного при пункции синуса, было положительным. Эти данные подтверждают, что сложившаяся практика — опираться в диагностике ОБРС только на сохранение типичных респираторных проявлений в течение 7-10 дней без дополнительных дифференциальных клинических признаков — не является достаточной для разделения бактериального и вирусного риносинуситов. В свою очередь, целесообразность использования описанных клинических критериев для обоснования начала эмпирической антибактериальной терапии у взрослых требует дальнейшего подтверждения. Необходимы дополнительные доказательства для использования более строгих клинических критериев ОБРС, это связано с тем, что эффективность АМТ, изученная в ходе РКИ у детей и взрослых может отличаться. В 3 РКИ, выполненных в детской популяции, при использовании более строгих критериев персистирования симптомов, тяжести инфекции или ухудшения клинической картины, как критериев отбора пациентов, была выявлена достоверно более высокая эффективность при проведении АМТ в сравнении с плацебо (78 и 60% соответственно; ОШ 2,52 [95% ДИ 1,52-4,18]; NNT<sup>1</sup> 5).

Четвертое РКИ не было включено в анализ, так как пациенты получали лечение с использованием неадекватной дозы антибиотика. В противоположность этому среди плацебо-контролируемых РКИ у взрослых, у которых в качестве критерия включения использовалась длительность симптомов >7-10 дней, положительный эффект АМТ был менее очевиден (73 и 65%; ОШ 1,44 [95% ДИ 1,24-1,68]; NNT 13). Кри-

терии персистирования симптомов в течение >10 и ухудшения клинической картины спустя 5-10 дней после предшествующего улучшения (двухстадийность заболевания) лежали в основе более ранних исследований естественного течения риновирусной инфекции (рис. 1).



**Рисунок 1.** Схематическая характеристика естественного течения лихорадки и респираторных симптомов, обусловленных неосложненной вирусной ИВДП у детей

В то же время в проспективном исследовании Gwaltney et al. у 25% пациентов с риновирусной инфекцией отмечалось сохранение симптомов >14 дней, хотя их клиническое течение улучшалось после 10 дней заболевания. Критерий высокой лихорадки (>39 °C), сопровождающейся выраженными симптомами заболевания и гнойным отделяемым из носа или лицевой болью, длящейся в течение 3-4 дней с начала заболевания, позволяет выделить субпопуляцию пациентов с тяжелым риносинуситом, для которых АМТ безусловно показана, даже без выжидания 10-дневного периода. Этот критерий не был включен в руководство ААО-HNS по риносинуситу у взрослых, но был включен в консенсус Meltzer et al.

**Полезьа.** Использование более строгих критериев включения/исключения, основанных как на длительности заболевания, так и на особенностях его течения, может упростить дифференциацию ОБРС от вирусного риносинусита и выделение популяции пациентов, более подходящих для эмпирической АМТ.

**Вред.** Использование более строгих клинических критериев для диагностики ОБРС может привести к задержке в проведении адекватной АМТ у некоторых пациентов. В то же время будет достигнуто более точное разделение между пациентами с бактериальным и вирусным риносинуситами, что приведет к снижению избыточного использования антибиотиков. Ограничение показаний к назначению АМТ только пациентами с тяжелым и затяжным риносинуситом может привести к снижению качества жизни и удлинению периода нетрудоспособности у пациентов с легким-среднетяжелым ОБРС.

**Другие соображения.** Рентгенологическое подтверждение заболевания синуса у пациентов с неосложненным ОБРС не является обязательным и не рекомендуется.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** Без проведения аспирации синуса с последующим культуральным исследованием разделение пациентов с бактериальным и вирусным ОБРС на основании анализа клинических данных остается проблематичным. Существует неотложная необходимость в проведении РКИ, сравнивающих АМП и плацебо у взрослых пациентов, с использованием более строгих клинических критериев включения/исключения, как обсуждалось выше. Подобные исследования должны проводиться с культуральной оценкой содержимого синуса до и после терапии для получения важной информации относительно естественного течения инфекции и эффективности АМП. Использование эндоскопической техники для получения материала для культуральной оценки вместо аспирации синуса подлежит оценке в дальнейших исследованиях.

## II. Когда следует начинать эмпирическую антимикробную терапию пациентам с клинической картиной ОБРС?

**Рекомендация 2.** Рекомендуется начинать АМП как можно раньше после установления клинического диагноза ОБРС с использованием рекомендации 1.

### Краткое изложение доказательств

В связи с тем, что использование более строгих диагностических критериев, основанных на характеристиках начала заболевания и клинических проявлений, позволяет более точно выявлять пациентов с ОБРС, а не с риносинуситом вирусной природы, откладывать или задерживать начало эмпирической АМП не рекомендуется. Рекомендация о необходимости как можно более раннего начала эмпирической АМП ОБРС направлена на сокращение продолжительности заболевания, более раннее купирование симптомов, восстановление качества жизни, предупреждение рецидивов и развития гнойных осложнений. Эта рекомендация противоречит популярной стратегии «бдительного ожидания», в рамках которой АМП не назначается («придерживается»), если пациенты не реагируют на симптоматическое лечение. Сторонники данного подхода ссылаются на результаты РКИ, в которых приблизительно 70% пациентов, получавших плацебо, отмечали спонтанное улучшение на 7-12 день, а также на тот факт, что стратегия задержки назначения АМП у пациентов с легкими ИВДП является эффективным способом уменьшения использования АМП. Однако, как уже обсуждалось ранее, высокая частота спонтанного разрешения в плацебо-контролируемых РКИ объясняется, безусловно, менее строгим отбором пациентов и высокой частотой включения пациентов с вирусной природой заболевания, а не с истинным ОБРС. Напротив, при использовании более жестких критериев включения, таких как указанные в рекомендации 1, в исследовании Wald et al. было показано, что частота спонтанного улучшения составляет лишь 32% у детей, получавших плацебо в течение 14 дней, по сравнению с 64% у пациентов, получавших амоксициллин/клавуланат (NNT 3; 95% ДИ

1,7-16,7;  $P < 0,05$ ). Это РКИ примечательно не только строгими критериями включения/исключения для начала стартовой АМП ОБРС, но и также использованной шкалой клинической оценки состояния пациента для мониторинга динамики ОБРС. Таким образом, выжидательная тактика является оправданной только при отсутствии уверенности в бактериальной природе инфекции и развитии легких симптомов синусита, однако задержка с проведением АМП не может быть рекомендована при использовании более строгих клинических критериев диагностики ОБРС.

**Полезьа.** Раннее назначение АМП у пациентов с более вероятным диагнозом острого бактериального, а не вирусного риносинусита должно способствовать уменьшению продолжительности болезни, обеспечить более раннее облегчение симптомов, восстановление качества жизни, предупреждение рецидивов и развития гнойных осложнений.

**Вред.** Рекомендуемая тактика раннего назначения АМП может способствовать чрезмерному использованию АМП, увеличению затрат и риска развития побочных эффектов у пациентов с легким течением инфекции бактериальной природы. Тем не менее критерии диагностики, приведенные в рекомендации 1, возможно, смогут минимизировать вышеперечисленные нежелательные эффекты.

**Другие соображения.** Некоторые пациенты при персистировании незначительно выраженных симптомов могут находиться под наблюдением без назначения АМП в течение 3 дней (это объясняется тем, что у 84% детей, получавших плацебо, клинические неудачи терапии отмечались в течение первых 72 часов). Данная категория пациентов требует тщательного наблюдения; АМП следует назначать при отсутствии улучшения в течение 3 дней.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** Для получения объективной информации о течении ОБРС, а также длительности и эффективности АМП необходимо проведение большего числа плацебо-контролируемых клинических исследований в которых используются микробиологические исследования до и после лечения, наряду с балльными системами оценки тяжести заболевания.

## III. Следует ли отдавать предпочтение амоксициллину перед амоксициллином/клавуланатом в качестве стартового препарата для эмпирической антимикробной терапии ОБРС у детей?

**Рекомендация 3.** Назначение амоксициллина/клавуланата является более предпочтительным по сравнению с амоксициллином в качестве стартовой эмпирической антимикробной терапии ОБРС у детей.

### Краткое изложение доказательств

Использование амоксициллина/клавуланата в качестве терапии первой линии ОБРС основано на 2 наблюдениях: (1) после внедрения пневмококковых вакцин отмечается рост распространенности *H. influenzae* при ИВДП у детей, преимущественно при остром среднем отите, и (2) высокая частота встречаемости респираторных патогенов, продуци-

рующих β-лактамазы, среди возбудителей ОБРС (особенно *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis*). Хотя в более ранних сравнительных исследованиях было показано, что амоксициллин/клавуланат не имеет преимуществ перед амоксициллином, необходимо отметить, что данные исследования проводились в период, когда распространенность *H. influenzae* (33%) и доля штаммов *H. influenzae* (18%), продуцирующих β-лактамазы, была относительно низкой. Сейчас, напротив, в связи с широким использованием конъюгированных пневмококковых вакцин среди возбудителей ИВДП заметно увеличилась распространенность *H. influenzae* (40-45%), так же как и доля штаммов *H. influenzae* (37-50%) (полученных из жидкости среднего уха у детей с острым средним отитом), продуцирующих β-лактамазы.

Микроорганизмы, выделенные при пункции синуса у детей с острым синуситом, представлены в таблице 1.

Данные были проанализированы в зависимости от даты публикации – до 2000 г. и в 2010 г. Последние исследования, посвященные детальному изучению этиологии ОБРС, датированы 1984 г., при этом отмечается отсутствие свежих данных по этой проблеме. Таким образом, более поздние данные были получены при культуральном исследовании жидкости из

среднего уха у детей при остром среднем отите после широкого внедрения пневмококковых вакцин. Необходимо принимать во внимание тот факт, что до 2000 г. распространенность *S. pneumoniae* была выше, чем *H. influenzae*, при этом после внедрения пневмококковых вакцин отмечался рост распространенности *H. influenzae* и уменьшение – *S. pneumoniae*, и в настоящее время распространенность данных микроорганизмов приблизительно одинакова. Во многих странах мира отмечается высокий уровень резистентности *H. influenzae* к ампициллину из-за продукции данным микроорганизмом β-лактамаз. В США за период 2005-2007 гг. 27-43% штаммов *H. influenzae* были устойчивы к амоксициллину, но сохраняли чувствительность к амоксициллину/клавуланату (табл. 2). Кроме того, подробно описаны неудачи в лечении амоксициллином детей с ОБРС, вызванным *H. influenzae*, продуцирующими β-лактамазы. Таким образом, добавление клавуланата позволит улучшить активность в отношении большого количества β-лактамазопродуцирующих респираторных патогенов у детей с ОБРС, составляющих приблизительно 25% всех пациентов с ОБРС, включая примерно 25-35% инфекций, вызванных *H. influenzae* и 90% – *M. catarrhalis*.

Таблица 1. Распространенность (частота выделения) отдельных возбудителей респираторных инфекций, полученных путем аспирации содержимого синусов у пациентов с ОБРС

Возбудитель	Публикации до 2000 г.		Публикации в 2010 г.	
	Взрослые (%)	Дети (%)	Взрослые (%)	Дети (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30-43	44	38	21-33
<i>Haemophilus influenzae</i>	31-35	30	36	31-32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2-10	30	16	8-11
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2-7	2	4	...
<i>Staphylococcus aureus</i>	2-3	...	13	1
Грам(-) бактерии (включая <i>Enterobacteriaceae</i> spp.)	0-24	2	...	...
Анаэробы (бактероиды, фузобактерии, пептострептококки)	0-12	2	...	...
Респираторные вирусы	3-15	...	...	...
Нет роста	40-50	30	36	29

**Польза.** Добавление клавуланата к амоксициллину в значительной степени позволит улучшить активность против ампициллин-резистентных штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis* у пациентов с ОБРС.

**Вред.** Использование комбинации клавуланата и амоксициллина для эмпирической терапии ОБРС сопровождается ростом затрат, повышает вероятность развития побочных эффектов, связанных с возникновением диареи, и развития (редко) гиперчувствительности за счет присутствия клавуланата.

**Другие соображения.** При наличии у детей рвоты, препятствующей назначению пероральных препаратов, возможно однократное применение цефтриаксона (50 мг/кг/день) внутривенно или внутримышечно. Терапия пероральными препаратами может быть начата через 24 часа, при условии отсутствия рвоты.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** Для создания рекомендаций по эмпирической АМТ необходимо проводить на регулярной основе мониторинг (как региональный, так и национальный) профиля чувствительности к АМП респираторных патогенов.

#### IV. Следует ли отдавать предпочтение амоксициллину перед амоксициллином/клавуланатом в качестве стартового препарата для эмпирической антимикробной терапии ОБРС у взрослых?

**Рекомендация 4.** Назначение амоксициллина/клавуланата является более предпочтительным по сравнению с амоксициллином в качестве стартовой эмпирической антимикробной терапии ОБРС у взрослых.

##### Краткое изложение доказательств

По данным Национального мониторинга, в течение 2005-2007 гг. в США распространенность  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* возросла с 27 до 43% (табл. 2). Уровень устойчивости к амоксициллину варьирует в зависимости от региона: от 35% на юго-востоке до 25% на юго-западе, однако для амоксициллина/клавуланата таких колебаний уровня устойчивости выявлено не было. В отличие от детей культуральное исследование содержимого синуса у взрослых в США после проведения АМТ выполняется довольно редко, при этом отсутствуют сообщения о выделении  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* после терапии амоксициллином ОБРС у взрослых. Тем не менее в одном из скандинавских исследований был выявлен большое число пациентов (49%) с неэффективностью АМТ на фоне наличия  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*, подтвержденных исследованием содержимого, полученного при помощи пункции синуса. Большинство из этих пациентов (66%) получали феноксиметилпенициллин, и никто не получал амоксициллин или ампициллин. Таким образом, рекомендация о более предпочтительном назначении амоксициллина/клавуланата, а не амоксициллина,

в качестве препарата первой линии для терапии ОБРС является относительно слабой. Кроме того, несмотря на то, что *M. catarrhalis* обычно устойчива к амоксициллину, она сохраняет чувствительность к амоксициллину/клавуланату, при этом данный микроорганизм является более редким возбудителем ОБРС у взрослых по сравнению с детьми. Тем не менее в недавнем исследовании, где изучалась этиология ОБРС у взрослых с использованием пункции синуса, было показано, что *H. influenzae* выделяется у 36% пациентов с положительным результатом культурального исследования, а *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* — в 38% и 16% случаев соответственно (табл. 1). К сожалению, в данном исследовании не сообщалось о частоте  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*.

Интересным является тот факт, что, как и в случае с острым средним отитом у детей, внедрение конъюгированной пневмококковой вакцины сопровождалось достоверным ростом частоты выделения *H. influenzae* и *S. pneumoniae* у пациентов с воспалением максиллярного синуса. В исследовании Brook et al. проводилось микробиологическое исследование содержимого среднего носового хода у 156 взрослых пациентов с ОБРС между 1997 г. и 2000 г. (перед внедрением вакцинации) и у 229 пациентов между 2001 г. и 2005 г. (после внедрения вакцинации). Было выявлено достоверное уменьшение частоты выделения *S. pneumoniae* (46% до внедрения вакцинации против 35% после внедрения,  $P < 0,05$ ), в то время как частота выделения *H. influenzae* достоверно увеличилась — с 36 до 43% ( $P < 0,05$ ). В том же исследовании был выявлен статистически недостоверный рост числа  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* — с 33 до 39%. Таким образом, рекомендация по применению амоксициллина/клавуланата у взрослых с ОБРС преимущественно основана на данных о чувствительности респираторных патогенов к АМП *in vitro* и распространенности  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*.

**Польза.** Добавление клавуланата к амоксициллину позволит улучшить активность как против ампициллин-резистентных штаммов *H. influenzae*, так и против *M. catarrhalis* у взрослых с ОБРС.

**Вред.** Добавление клавуланата к амоксициллину повышает вероятность развития диареи и сопровождается ростом затрат, связанных с возникновением диареи, и развитием (редко) гиперчувствительности за счет присутствия клавуланата.

**Другие соображения.** Нет.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** Амоксициллин/клавуланат в стандартной дозе рекомендован в качестве стартовой терапии ОБРС как у детей, так и у взрослых. Однако этот режим не подходит для пенициллин-резистентных штаммов *S. pneumoniae*, у которых механизм устойчивости к ампициллину связан с мутацией пенициллин-связывающего белка 3 типа (ПСБ 3), что не может быть преодолено путем добавления ингибитора  $\beta$ -лактамаз.

Таблица 2. Чувствительность к антимикробным препаратам внебольничных инвазивных респираторных патогенов в США

АМП	Пограничные концентрации для чувствительных штаммов (мг/л)			Harrison et al. (2005-2007)			Critchley et al. (2005-2006)			Sahm et al. (2005)		
	CLSI <sup>1</sup>	PK/PD <sup>2</sup>	МПК <sub>30</sub> (мг/л)	CLSI <sup>1</sup> (% чувствительных)	PK/PD <sup>2</sup> (% чувствительных)	МПК <sub>30</sub> (мг/л)	CLSI <sup>1</sup> (% чувствительных)	МПК <sub>30</sub> (мг/л)	CLSI <sup>1</sup> (% чувствительных)	МПК <sub>30</sub> (мг/л)	CLSI <sup>1</sup> (% чувствительных)	
<i>Haemophilus influenzae</i>												
Амоксициллин, стандартная доза	≤ 2	≤ 0,5	16	58	55	1	100	1	100	2	100	
Амоксициллин, высокая доза	≤ 4	≤ 4	16	58	58							
Амоксициллин/ клавулановая кислота, стандартная доза	≤ 2/1	≤ 0,5/0,25	1	100	92							
Амоксициллин/ клавулановая кислота, высокая доза	≤ 4/2	≤ 4/2	1	100	100							
Цефаклор	≤ 8	≤ 0,5	16	83	4							
Цефпрозил	≤ 8	≤ 1	16	83	29							
Цефуроксим аксетил	≤ 4	≤ 1	2	99	88	2	98	2	98	2	100	
Цефдинир	≤ 1	≤ 0,25	0,5	100	84	1	95	1	95			
Цефиксим	HA	≤ 1	0,06	100	100							
Цефтриаксон	≤ 2	≤ 2	0,06	100	100							
Азитромицин	≤ 4	≤ 0,12	8	87	0	2	99	2	99	2	100	
Левофлоксацин	≤ 2	≤ 2	HA	HA	HA	≤ 0,06	100	≤ 0,06	100	0,03	100	
Ко-тримоксазол	≤ 0,5	≤ 0,5	8	73	73	8	65	8	65	> 4	74	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>												
n = 208 (41% PS, 29% PI, 30% PR)												
n = 1543 (62% PS, 22% PI, 16% PR)												
n = 4958 (65% PS, 17% PI, 17% PR)												
Амоксициллин, стандартная доза	HA	≤ 0,5	2	HA	74	2	92	2	92	2	92	
Амоксициллин, высокая доза	≤ 2	≤ 2	2	89	89	HA	HA	HA	HA	HA	HA	
Цефаклор	≤ 1	≤ 0,5	16	47	29	HA	HA	HA	HA	HA	HA	
Цефпрозил	≤ 2	≤ 1	16	71	67	HA	HA	HA	HA	HA	HA	

1. CLSI - институт клинических и лабораторных стандартов

2. PK/PD - фармакокинетические/фармакодинамические параметры

Цефуроксим аксетил	≤ 1	≤ 1	8	69	69	8	78	4	80
Цефдинир	≤ 0,5	≤ 0,25	16	59	59	8	77	НА	НА
Цефиксим	НА	≤ 1	16	НА	58	НА	НА	НА	НА
Цефтриаксон	≤ 1	≤ 2	2	89	95	НА	НА	1	97
Азитромицин	≤ 0,5	≤ 0,12	16	63	57	8	66	> 256	71
Левофлоксацин	≤ 2	≤ 2	НА	НА	НА	1	99	1	99
Ко-тримоксазол	≤ 0,5	≤ 0,5	16	51	51	8	69	4	73
Доксциклин	≤ 2	≤ 2	НА	НА	НА	НА	НА	> 8	85
Клиндамицин	≤ 0,25	≤ 0,25	16	85	85	НА	НА	0,06	88
<i>Moraxella catarrhalis</i>									n = 782 (94% BLP)a
Амоксициллин, стандартная доза	НА	≤ 0,5	≥ 16	5	5	НА	НА	НА	НА
Амоксициллин, высокая доза	НА	≤ 2	≥ 16	5	11	НА	НА	НА	НА
Амоксициллин/клавулановая кислота, стандартная доза	НА	≤ 0,5/0,25	1	НА	89	0,25	НА	0,25	100
Амоксициллин/клавулановая кислота, высокая доза	≤ 4/2	≤ 2/1	1	НА	100	НА	НА	НА	НА
Цефаклор	≤ 8	≤ 0,5	8	95	7	НА	НА	НА	НА
Цефпрозил	НА	≤ 1	4	НА	37	НА	НА	НА	НА
Цефуроксим аксетил	≤ 4	≤ 1	4	98	37	2	НА	2	99
Цефдинир	НА	≤ 0,25	2	НА	81	0,5	НА	НА	НА
Цефиксим	НА	≤ 1	0,25	НА	100	НА	НА	НА	НА
Цефтриаксон	≤ 2	≤ 2	2	97	97	НА	НА	НА	НА
Азитромицин	≤ 2	≤ 0,12	0,06	100	98	≤ 0,12	НА	0,03	100
Левофлоксацин	≤ 2	≤ 2	НА	НА	НА	≤ 0,06	НА	0,06	100
Ко-тримоксазол	≤ 0,5	≤ 0,5	НА	НА	НА	0,5	НА	0,25	99

## V. В каких случаях рекомендуется назначение высоких доз амоксициллина/клавуланата для стартовой эмпирической антимикробной терапии ОБРС у детей и взрослых?

**Рекомендация 5.** Назначение высоких доз (2 г 2 раза/сут внутрь либо 90 мг/кг/сут 2 раза/сут внутрь) амоксициллина/клавуланата рекомендовано детям и взрослым с ОБРС в географических регионах с распространенностью инвазивных пенициллин-резистентных штаммов *S. pneumoniae*  $\geq 10\%$ ; пациентам с тяжелым течением заболевания (например, с выраженной системной реакцией в виде лихорадки  $\geq 39^\circ\text{C}$  и риском развития гнойных осложнений); детям, посещающим детские дошкольные учреждения; пациентам младше 2 лет или старше 65 лет; пациентам, недавно выписанным из стационара, получавшим АМП в течение предыдущего месяца или страдающим иммунодефицитом.

### Краткое изложение доказательств

Высокие дозы амоксициллина более предпочтительны по сравнению стандартными дозами, в первую очередь для воздействия на пенициллин-резистентные *S. pneumoniae* и в меньшей степени – на ампициллин-резистентные *H. influenzae*, не продуцирующие  $\beta$ -лактамазы. Развитие устойчивости у пенициллин-резистентных *S. pneumoniae* связано с повреждением ПСБ 3 типа, а не с продукцией  $\beta$ -лактамаз. Частота выделения пенициллин-резистентных *S. pneumoniae* значительно варьирует в зависимости от региона, наиболее высокой она является на юго-востоке (~25%), а наиболее низкой – на северо-западе (~9%). Центры США по контролю и профилактике заболеваний (CDC), используя пограничные концентрации CLSI 2008 для пероральных препаратов, применяемых для лечения инфекций, вызванных умеренно-резистентными пневмококками (МПК  $\leq 1$  мг/л; возможно лечение с использованием высоких доз амоксициллина) и пенициллин-резистентным *S. pneumoniae* (МПК  $\geq 2$  мг/л; лечение высокими дозами амоксициллина невозможно), установили, что, по данным исследования, проведенного в 10 штатах в 2006-2007 гг., 15 и 10% инвазивных пневмококков являются умеренно-резистентными и резистентными к пенициллину соответственно, в то время как 75% штаммов оставались чувствительными. Высокие уровни чувствительности *S. pneumoniae* были показаны в исследованиях Harrison et al. (89% чувствительных штаммов), Critchley et al. (92%) и Sahm et al. (92%) (табл. 2).

В дополнение необходимо отметить, что внедрение 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (PCV13) в 2010 г. может еще больше уменьшить распространенность инвазивных пневмококковых инфекций, включая вызванные устойчивыми к пенициллину штаммами *S. pneumoniae*. Все вышеперечисленное предполагает, что, несмотря на популяционный уровень распространенности нечувствительных к пенициллину пневмококков  $\geq 10\%$ ,

стандартные дозы амоксициллина/клавуланата являются эффективными при использовании в качестве терапии первой линии неменингеальных пневмококковых инфекций, включая ОБРС.

На сегодняшний день в литературе отсутствуют данные по сравнению эффективности высоких и стандартных доз амоксициллина или его комбинации с клавулановой кислотой при лечении ОБРС у детей и взрослых. Тем не менее есть косвенные доказательства, обосновывающие использование высоких доз амоксициллина/клавуланата в качестве стартовой терапии ОБРС у пациентов с повышенным риском нечувствительных к пенициллину *S. pneumoniae* (например, предшествующая госпитализация или недавнее использование АМП, нахождение в детских дошкольных учреждениях, возраст  $< 2$  лет или  $> 65$  лет), тяжелым течением заболевания или имеющих риск неблагоприятного исхода в случае неэффективности лечения. Существуют также теоретические обоснования преимущества высоких доз амоксициллина при проведении эмпирической терапии ОБРС. В публикации Fallon et al. использовали метод симуляции Монте-Карло для прогнозирования стационарных бактерицидных профилей «время–концентрация» разных режимов пероральных  $\beta$ -лактамов для достижения фармакодинамического воздействия в отношении различных возбудителей, вызывающих острый средний отит и ОБРС. В отношении *S. pneumoniae* высокие дозы амоксициллина (90 мг/кг/день) позволяют достигнуть максимальной доли кумулятивного ответа, затем следуют стандартные дозы амоксициллина/клавуланата и амоксициллина. Амоксициллин/клавуланат также проявляет наибольшую кумулятивную активность в отношении *H. influenzae*. В отличие от нечувствительных к пенициллину *S. pneumoniae* появление  $\beta$ -лактамаз негативных ампициллин-резистентных *H. influenzae* (с мутациями ПСБ-3) делает более предпочтительным использование высоких доз амоксициллина для стартовой эмпирической АМТ ОБРС. Врачам следует быть готовыми к появлению таких изолятов, однако сообщения о них в США ограничены.

Главными недостатками использования высоких доз амоксициллина/клавуланата являются повышение затрат и больший потенциал развития побочных эффектов. Таким образом, несмотря на теоретические преимущества высоких доз амоксициллина/клавуланата перед стандартными дозами, подтверждаемые данными о высокой частоте неэффективности ( $\geq 10\%$ ) стандартных доз амоксициллина/клавуланата, эксперты считают необходимым резервировать высокие дозы амоксициллина/клавуланата для пациентов из географических регионов с высокой частотой распространения нечувствительных к пенициллину *S. pneumoniae* ( $\geq 10\%$ , пограничные концентрации CLSI 2008 г.), пациентов с тяжелым течением заболевания и с проявлениями системной токсичности (например, лихорадка  $39^\circ\text{C}$  или выше), лечения гнойных осложнений, пациентов с ослабленным иммунитетом

и факторами риска наличия нечувствительных к пенициллину *S. pneumoniae*, описанными выше.

**Польза.** До тех пор пока не будут достоверно подтверждены преимущества в назначении высоких доз амоксициллина/клавуланата в силу развития неприемлемо высокой частоты неэффективности стандартных доз амоксициллина/клавуланата, задержка в назначении высоких доз амоксициллина/клавуланата при проведении эмпирической АМТ у пациентов с подозрением на ОБРС может быть экономически более эффективной и сопровождаться меньшим числом побочных эффектов и менее выраженным воздействием на селекцию устойчивых к АМП штаммов.

**Вред.** Стандартные дозы амоксициллина/клавуланата не являются адекватными для терапии ОБРС, вызванного нечувствительными к пенициллину штаммами *S. pneumoniae* и, в меньшей степени, ампициллин-резистентными  $\beta$ -лактамазонегативными *H. influenzae*.

**Другие соображения.** Необходимо отметить, что распространенность резистентных и умеренно-резистентных *S. pneumoniae* может изменяться не только в зависимости от региона, но и с течением времени. Об этом свидетельствует изменение профиля чувствительности *S. pneumoniae* в некоторых регионах, обусловленное внедрением 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (PCV7), которое сопровождалось появлением высоковирулентных и устойчивых невакцинных серотипов *S. pneumoniae*, таких как серотипы 14 и 19A. В 2010 г. для вакцинации детей на смену вакцине PCV7 пришла вакцина PCV13. Вакцина PCV13 содержит 6 дополнительных серотипов антигенов пневмококков, включая серотип 19A, который, как ожидается, должен уменьшить количество заболеваний, вызванных нечувствительными к пенициллину штаммами *S. pneumoniae*. Следует отметить, что эффективность вакцины PCV13 против заболеваний, вызываемых серотипом 19A, была подтверждена в исследовании. Таким образом, решения относительно подходящих режимов дозирования должны быть основаны на знаниях профилей чувствительности к АМП основных патогенов, полученных в ходе локальных и национальных наблюдательных программ.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** Необходимо больше исследований, в которых бы сравнивалась экономическая целесообразность использования высоких и стандартных дозировок амоксициллина/клавуланата в качестве стартовой эмпирической АМТ у детей и взрослых с подозрением на ОБРС.

## VI. Следует ли отдавать предпочтение респираторным фторхинолонам перед $\beta$ -лактамами антибиотиками как препаратам стартовой эмпирической антимикробной терапии ОБРС?

**Рекомендация 6.** Назначение  $\beta$ -лактамного антибиотика (амоксициллина/клавуланата) является бо-

лее предпочтительным по сравнению с респираторными фторхинолонами для стартовой эмпирической антимикробной терапии ОБРС.

### Краткое изложение доказательств

Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин) сохраняют очень высокую активность в отношении всех наиболее распространенных респираторных патогенов, включая нечувствительные к пенициллину штаммы *S. pneumoniae* и  $\beta$ -лактамазопroduцирующие штаммы *H. influenzae* или *M. catarrhalis*. Тем не менее, по данным 8 РКИ, респираторные фторхинолоны не превосходят  $\beta$ -лактамы антибиотиками при лечении ОБРС. Метаанализ этих исследований подтвердил, что стартовая терапия «новыми» фторхинолонами не имеет преимуществ перед  $\beta$ -лактамами антибиотиками. Препаратами сравнения в данных исследованиях были: амоксициллин/клавуланат (5 исследований), цефуроксим (2 исследования) и цефдинир (1 исследование). В частности, в рамках анализа 5 исследований не было выявлено различий в клинической эффективности между респираторными фторхинолонами (моксифлоксацин, левофлоксацин или гатифлоксацин) и амоксициллином/клавуланатом или цефуроксимом. Клиническая эффективность терапии фторхинолонами составила 87% (924 из 1062), а при лечении  $\beta$ -лактамами – 86% (922 из 1071). По данным 2 РКИ, побочные эффекты развивались более часто при лечении фторхинолонами, чем на фоне терапии  $\beta$ -лактамами. Следует отметить некоторые ограничения данных в РКИ. Так, в качестве препарата сравнения не использовался амоксициллин/клавуланат в высоких дозах; соответственно не представляется возможным провести прямое сравнение респираторных фторхинолонов и препаратов, рекомендуемых для терапии первой линии у пациентов с тяжелым течением заболевания или риском инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, нечувствительными к пенициллину. Также возможно, что амоксициллин/клавуланат в высоких дозах может вызывать более частое, чем респираторные фторхинолоны, развитие побочных эффектов.

В одном РКИ, в котором микробиологическое исследование проводилось всем пациентам за 24 часа до начала терапии с забором материала путем пункции максиллярного синуса или эндоскопически из среднего носового хода, возбудитель инфекции удалось идентифицировать лишь в 51% случаев (292 из 576). В этом исследовании совместная клиническая и микробиологическая эффективность лечения на 14-21 день от начала терапии составила 86% (83 из 96) и 88% (85 из 97) у моксифлоксацина и амоксициллина/клавуланата соответственно. Вполне вероятно, что в обе группы были включены пациенты с вирусной, а не с бактериальной природой заболевания. Тем не менее в недавнем РКИ было показано, что даже у пациентов с положительным результатом культурального исследования (с забором материала путем пункции синуса)

клиническая эффективность моксифлоксацина незначимо отличалась от плацебо (78% vs 67%). Таким образом, еще предстоит определить роль респираторных фторхинолонов для эмпирической стартовой терапии среднетяжелого и тяжелого ОБРС. На сегодняшний день респираторные фторхинолоны следует «зарезервировать» для пациентов с неэффективностью препаратов первой линии, наличием аллергии на пенициллины в анамнезе и для проведения терапии второй линии у пациентов с риском инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, нечувствительными к пенициллину. Данная рекомендация имеет важное значение для ограничения роста антибиотикорезистентности и уменьшения использования ресурсов.

**Польза.** Терапия  $\beta$ -лактамами позволяет достигнуть сопоставимой с фторхинолонами клинической эффективности без дополнительных затрат и побочных эффектов.

**Вред.** Использование фторхинолонов сопровождается различными побочными эффектами, включающими события со стороны ЦНС (судороги, головные боли, головокружение, расстройства сна), периферическую нейропатию, фотосенсибилизацию с появлением кожной сыпи, нарушение обмена глюкозы (гипо- и гипергликемия), удлинение интервала QT, нарушение функции печени и осложнения со стороны костно-мышечной системы. Так, риск разрыва ахиллова сухожилия выше в популяции взрослых пациентов (предполагаемый уровень распространенности 15-20 на 100 тыс.), особенно он возрастает с увеличением возраста и при наличии предшествующей терапии кортикостероидами.

**Другие соображения.** Ограничение чрезмерного использования фторхинолонов может замедлить рост резистентности к данному классу АМП.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** Роль респираторных фторхинолонов в качестве стартовой эмпирической АМП ОБРС в эпоху роста антибиотикорезистентности остается неопределенной. Оправданным является проведение РКИ, в которых бы осуществлялось прямое сравнение эффективности, побочных эффектов и экономической целесообразности респираторных фторхинолонов и высоких доз амоксициллина/клавуланата.

## **VII. Должны ли использоваться макролиды, ко-тримоксазол, доксициклин или пероральные цефалоспорины II-III поколений, наряду с респираторными фторхинолонами, в качестве препаратов второй линии при лечении ОБРС у детей и взрослых?**

**Рекомендация 7.** Макролиды (klarитромицин и азитромицин) не рекомендованы для эмпирической терапии в связи с высоким уровнем устойчивости к ним *S. pneumoniae* (~30%).

**Рекомендация 8.** Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) не рекомендован для эмпириче-

ской терапии в связи с высоким уровнем устойчивости к нему *S. pneumoniae* и *H. influenzae* (~30-40%) (сильная, среднее).

**Рекомендация 9.** Доксициклин может быть использован как альтернатива амоксициллину/клавуланату для стартовой эмпирической терапии ОБРС у взрослых в связи с его высокой активностью в отношении респираторных патогенов и отличными фармакокинетическими/фармакодинамическими характеристиками.

**Рекомендация 10.** Пероральные цефалоспорины II-III поколений больше не могут быть рекомендованы для эмпирической монотерапии ОБРС в связи с тем, что уровень антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* к ним значительно варьирует. Комбинация пероральных цефалоспоринов III поколения (цефиксим или цефподоксим) с клиндамицином может применяться в качестве терапии второй линии у детей с аллергией на пенициллины (кроме аллергии I типа) или из географических регионов, эндемичных по пенициллин-резистентным штаммам *S. pneumoniae*.

### **Краткое изложение доказательств**

В связи с тем, что в РКИ не найдено достоверных различий в эффективности различных режимов применения АМП при лечении ОБРС, выбор альтернативных АМП преимущественно основывается на данных о распространенности респираторных патогенов в популяции, их спектре активности (включая пенициллин-нечувствительные штаммы *S. pneumoniae* и  $\beta$ -лактамазопродуцирующие штаммы *H. influenzae* и *M. catarrhalis*), стоимости, удобстве применения и переносимости и побочных эффектах. Ранее в качестве альтернативы амоксициллину или амоксициллину/клавуланату рекомендовались ко-тримоксазол, доксициклин, макролиды, цефалоспорины II и III поколений и фторхинолоны. Тем не менее, по данным наблюдательных программ по изучению респираторных патогенов в США, отмечается переменный, однако существенный рост умеренно-резистентных к пенициллину и резистентных к макролидам и ко-тримоксазолу *S. pneumoniae* и  $\beta$ -лактамазопродуцирующих *H. influenzae* (табл. 2). Также отмечается рост перекрестно-резистентных и полирезистентных штаммов *S. pneumoniae* (распространенность в регионах США составляла 9-25% в 2005-2006 гг.). Таким образом, АМП, ранее рекомендованные в качестве альтернативы амоксициллину или амоксициллину/клавуланату, такие как макролиды, ко-тримоксазол или цефалоспорины II-III поколений, более не рекомендуются в связи с ростом устойчивости к ним *S. pneumoniae* и/или *H. influenzae*.

**Макролиды.** С 1990-х гг. в США отмечается значительный рост распространенности макролид-резистентных *S. pneumoniae*. Согласно данным проектов TRUST (Tracking Resistance in the United States Today) и PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology of the Ketolide Telithromycin), в США в 1993 г. лишь 5% изолятов *S. pneumoniae* были устойчи-

чивы к макролидам, а в 2006 г. величина данного показателя составила уже 30%. В течение 2005–2007 гг. 43% штаммов инвазивных *S. pneumoniae* были устойчивы к макролидам (табл. 2).

Важно, что большинство генотипов с низким уровнем резистентности, обусловленным эффлюксом (*mefA* или *mefE*), были постепенно замещены генами с высоким уровнем резистентности, обусловленной процессом метилирования (*ermB*). В 2006 г. устойчивость, обусловленная наличием гена *ermB* (включая резистентность, обусловленную комбинацией *ermB* и *mefA*), была обнаружена у 42% макролид-резистентных *S. pneumoniae*. Резистентность *S. pneumoniae* к макролидам сильно коррелирует с предшествующим использованием антибиотиков, особенно макролидов,  $\beta$ -лактамов и ко-тримоксазола, при этом для данных АМП характерна перекрестная резистентность и полирезистентность. Наибольшая распространенность макролид-резистентных изолятов отмечается среди детей <2 лет (>50% в течение 2000–2006 гг.). В отличие от низкого уровня резистентности, обусловленного наличием гена *mefA*, высокий уровень устойчивости, обусловленный геном *ermB*, не может быть преодолен в ходе лечения макролидами, даже несмотря на их превосходные РК/PD-свойства. Хотя связь между резистентностью *in vitro* и неблагоприятным клиническим исходом терапии острого риносинусита остается в целом недоказанной (из-за отсутствия микробиологического подтверждения). Хорошо задокументированы случаи неэффективности терапии, связанные с резистентностью, обусловленной наличием гена *ermB*, при лечении пневмококковой инфекции, сопровождающейся бактериемией. Поэтому в свете данных событий макролиды более не могут быть рекомендованы для эмпирической АМТ инфекций, вызванных *S. pneumoniae*. Хотя телитромицин остается высокоактивным в отношении всех респираторных изолятов, включая пенициллин-резистентные *S. pneumoniae*, он больше не разрешен к применению для лечения ОБРС в связи с редкими, но тяжелыми случаями гепатотоксических реакций.

**Ко-тримоксазол.** Ко-тримоксазол также больше не рекомендуется для эмпирической терапии ОБРС в связи с высоким уровнем устойчивости к нему у *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. В исследовании Harrison et al. изучалась чувствительность штаммов *S. pneumoniae*, нетипируемых *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, полученных в 2005–2007 гг., к часто применяемому в педиатрии АМП. Используя пограничные концентрации CLSI, было установлено, что уровень резистентности к ко-тримоксазолу у *S. pneumoniae* составляет 50% (75% серотип 19A), 27% — у *H. influenzae* и 2% — у *M. catarrhalis* (73% с учетом соотношения РК/PD). Резистентность к ко-тримоксазолу у *S. pneumoniae* обусловлена мутациями гена, кодирующего синтез дегидрофолатредуктазы, и ее развитие тесно связано с предшествующим применением ко-тримоксазола, макролидов или пенициллина. Неудивительно, что у *S. pneumoniae* уро-

вень резистентности к ко-тримоксазолу выше, чем к макролидам или пенициллинам. Кроме того, среди изолятов *H. influenzae*, полученных в 2001–2005 гг. в рамках программы TRUST, к ко-тримоксазолу были устойчивы 25% штаммов. Уровень резистентности у  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* в 2 раза выше, чем у не продуцирующих  $\beta$ -лактамазы (32% vs 16% соответственно). Также применение ко-тримоксазола сопровождается нечастыми, но тяжелыми побочными эффектами, такими как токсический эпидермальный некролиз.

**Доксициклин.** Доксициклин остается активным в отношении всех основных респираторных патогенов, хотя за последнее время было опубликовано лишь несколько отчетов о чувствительности к нему респираторных патогенов в США. Данные Канадской Национальной наблюдательной программы свидетельствуют о высокой активности доксициклина в отношении всех основных респираторных патогенов (93,2% чувствительных *S. pneumoniae*, 98,1% *H. influenzae* и 99,7% *M. catarrhalis*) (G. G. Zhanel, Университет Манитобы, Виннипег; письменное сообщение, август 2010). Аналогичные данные были получены в Великобритании, Уэльсе и Северной Ирландии. Так, было установлено, что инвазивные изоляты *S. pneumoniae* и *H. influenzae* сохраняли высокую чувствительность к доксициклину (91% и 99% соответственно). Тем не менее нет данных о частоте перекрестной резистентности к доксициклину у пенициллин-нечувствительных *S. pneumoniae* в США, но предполагается, что она выше, чем у штаммов, чувствительных к пенициллину. В одном из исследований, проведенных в Швеции в 2001–2004 гг., частота устойчивых к доксициклину пенициллин-нечувствительных *S. pneumoniae* составляла 24%, а среди чувствительных к пенициллину штаммов — 2%. Следует отметить благоприятные РК/PD-характеристики доксициклина, сопоставимые с респираторными фторхинолонами. В недавнем проспективном двойном слепом исследовании были продемонстрированы сопоставимая клиническая эффективность и влияние на продолжительность госпитализации при использовании доксициклина и левофлоксацина при лечении внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов, при этом затраты при лечении доксициклином были достоверно ниже. Эти данные подтверждают рекомендацию по применению доксициклина для лечения внебольничной пневмонии, присутствующую в руководстве IDSA 2007 г. В англоязычной литературе с 1980 г. опубликовано лишь 5 РКИ по применению доксициклина для лечения ОБРС, включая 2 плацебо-контролируемых и 3 сравнительных исследования с бродимопримом, спирамицином и лоракарбефом соответственно. В одном исследовании частота клинической эффективности при терапии доксициклином составляла 80%, а при использовании плацебо — 67%, в другом исследовании величина данного показателя в обеих группах составляла 85%. Из 3 сравнительных исследований лишь в Скандинавском исследовании

было набрано достаточное количество пациентов. В данном двойном слепом рандомизированном исследовании принимали участие 662 пациента, пункция синуса проводилась как до начала терапии, так и после ее завершения. Однако лишь в 50% случаев перед началом терапии отмечался рост культуры микроорганизмов и была оценена частота эрадикации. При проведении анализа включенных в исследование пациентов было установлено, что частота клинической эффективности в обеих группах составляла 91% (300 из 330 у доксициклина и 302 из 332 у лоракарбефа). В группе оцениваемых пациентов через 3 дня после окончания лечения клиническая эффективность терапии составляла 93% в группе доксициклина (153 из 164) и 98% (165 из 168) в группе лоракарбефа ( $P = 0,05$  с поправкой Йейтса), через 1-2 недели после окончания терапии ее клиническая эффективность в обеих группах составляла 92% (121 из 131 у доксициклина и 129 из 140 у лоракарбефа). Частота эрадикации после

окончания терапии составляла 81% в группе доксициклина (133 из 164) и 80% (135 из 168) в группе лоракарбефа. Персистирование возбудителя после окончания терапии отмечалось у 27 пациентов (16%), получавших доксициклин, и 21 пациента (13%) из группы лоракарбефа. После окончания лечения возбудители, отличные от выделенных до начала терапии, присутствовали в 2,4% ( $n=4$ ) при лечении доксициклином и 7,1% ( $n=12$ ) при использовании лоракарбефа. Значимость выделения этих культур после лечения трудно оценить в связи с тем, что их наличие не всегда коррелирует с клиническим ответом. Тем не менее имеющиеся клинические и микробиологические данные и РК/РD-характеристики подтверждают тот факт, что доксициклин может рассматриваться как альтернатива амоксициллину/клавуланату при эмпирической АМТ ОБРС у взрослых с низким риском присутствия пенициллин-нечувствительных *S. pneumoniae*.

Таблица 3. Режимы антимикробной терапии острого бактериального риносинусита у детей

Показание	Терапия первой линии (суточная доза)	Терапия второй линии (суточная доза)
Стартовая эмпирическая терапия	Амоксициллин/клавуланат (45 мг/кг/день внутрь в 2 приема)	Амоксициллин/клавуланат (90 мг/кг/день внутрь в 2 приема)
<b>Аллергия на <math>\beta</math>-лактамы</b>		
I тип гиперчувствительности		Левифлоксацин <sup>1</sup> (10-20 мг/кг/ день внутрь в 1-2 приема)
Гиперчувствительность не I типа		Клиндамицин (30-40 мг/кг/день внутри в 3 приема) плюс цефиксим (8 мг/кг/день внутрь в 2 приема) или цефподоксим (10 мг/кг/день внутри в 2 приема)
Риск антибиотикорезистентности или неэффективность стартовой терапии		Амоксициллин/клавуланат (90 мг/кг/день внутрь в 2 приема)
		Клиндамицин (30-40 мг/кг/день внутри в 3 приема) плюс цефиксим (8 мг/кг/день внутрь в 2 приема) или цефподоксим (10 мг/кг/день внутри в 2 приема)
		Левифлоксацин <sup>1</sup> (10-20 мг/кг/ день каждые 12-24 часа)
Тяжелое течение инфекции, требующее госпитализации		Ампициллин/сульбактам (200-400 мг/кг/день в/в каждые 6 часов)
		Цефтриаксон (50 мг/кг/день в/в каждые 12 часов)
		Цефотаксим (100-200 мг/кг/день в/в каждые 6 часов)
		Левифлоксацин <sup>1</sup> (10-20 мг/кг/ день в/в каждые 12-24 часа)

1. В России фторхинолоны противопоказаны в детском и подростковом возрасте до 18 лет

**Пероральные цефалоспорины.** Активность цефалоспоринов II-III поколения (таких, как цефаклор, цефпрозил, цефуроксим аксетил, цефподоксим, цефдинир и цефиксим) *in vitro* значительно варьирует, особенно в отношении умеренно-резистентных и резистентных *S. pneumoniae*. Среди перечисленных пероральных цефалоспоринов цефподоксим, цефуроксим аксетил и цефдинир обладают средней активностью в отношении умеренно-резистентных *S. pneumoniae* (<50% чувствительных штаммов), меньшей активностью обладает цефиксим, тогда как цефаклор и цефпрозил не обладают активностью против данных микроорганизмов. Пероральные цефалоспорины, включая цефподоксим и цефдинир, не активны в отношении пенициллин-резистентных *S. pneumoniae*.

Внутривенные цефтриаксон и цефотаксим сохраняют активность в отношении практически всех *S. pneumoniae*, включая пенициллин-резистентные штаммы, и их следует использовать для терапии второй линии (вместо высоких доз амоксициллина/клавуланата) у госпитализированных пациентов с тяжелым течением инфекции. Цефподоксим является наиболее активным в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis* пероральным цефалоспорином (как про-

дуцирующих, так и не продуцирующих  $\beta$ -лактамазы), менее активными являются цефиксим, цефуроксим и цефдинир. Наименее активными препаратами являются цефаклор и цефпрозил (табл. 2). На основании данных об активности *in vitro*, очевидно, существуют значительные различия в активности пероральных цефалоспоринов II-III поколения, в частности против *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. По этой причине данные препараты не рекомендованы для эмпирической монотерапии ОБРС у детей или взрослых. Если предполагается использовать пероральный цефалоспорин, то при назначении препарата III поколения (цефиксим или цефподоксим) для лечения пациентов ОБРС из географических регионов, эндемичных по пенициллин-нечувствительным *S. pneumoniae* ( $\geq 10\%$  с использованием пограничных концентраций CLSI 2008 г.), его рекомендуется комбинировать с клиндамицином. Однако уровень резистентности серотипа 19A *S. pneumoniae* к клиндамицину может достигать ~31%. В таких случаях фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин) рекомендованы в качестве альтернативы. Рекомендуемые режимы эмпирической АМТ первой и второй линии ОБРС у детей и взрослых представлены в таблицах 3 и 4 соответственно.

Таблица 4. Режимы антимикробной терапии острого бактериального риносинусита у взрослых

Показание	Терапия первой линии (суточная доза)	Терапия второй линии (суточная доза)
Стартовая эмпирическая терапия	Амоксициллин/клавуланат (500 /125 мг внутрь 3 р/с, или 875 /125 мг внутрь 2 р/с)	Амоксициллин/клавуланат (2000/125 мг внутрь 2 р/с) Доксициклин (100 мг внутрь 2 р/с или 200 мг внутрь 1 р/с)
Аллергия на $\beta$ -лактамы		Доксициклин (100 мг внутрь 2 р/с или 200 мг внутрь 1 р/с)
		Левифлоксацин (500 мг внутрь 1 р/с)
		Моксифлоксацин (400 мг внутрь 1 р/с)
Риск антибиотикорезистентности или неэффективность стартовой терапии		Амоксициллин/клавуланат (2000/125 мг внутрь 2 р/с)
		Левифлоксацин (500 мг внутрь 1 р/с)
		Моксифлоксацин (400 мг внутрь 1 р/с)
Тяжелое течение инфекции, требующее госпитализации		Ампициллин/сульбактам (1,5-3 г в/в каждые 6 часов)
		Левифлоксацин (500 мг внутрь или в/в 1 р/с)
		Моксифлоксацин (400 мг внутрь или в/в 1 р/с)
		Цефтриаксон (1-2 г в/в каждые 12-24 часа)
		Цефотаксим (2 г в/в каждые 4-6 часов)

**Польза.** Респираторные фторхинолоны активны в отношении большинства респираторных патогенов, наиболее распространенных при ОБРС, как продуцирующих, так и не продуцирующих  $\beta$ -лактамазы, и могут назначаться 1 или 2 раза в сутки, что способствует улучшению комплаентности. Применение доксициклина является экономически более целесообразным по сравнению с респираторными фторхинолонами. Пероральные цефалоспорины III поколения (такие, как цефиксим или цефподоксим) обладают хорошей переносимостью и минимальной частотой развития побочных эффектов. Однако их активность против *S. pneumoniae* является вариабельной.

**Вред.** Респираторные фторхинолоны дороже доксициклина, кроме того, вызывает опасение увеличение их потребления, сопровождающееся ростом резистентности. Как и другие фторхинолоны, моксифлоксацин может вызывать тяжелые гепатотоксические реакции. Доксициклин не рекомендован к применению у детей  $\leq 8$  лет из-за изменения окраски зубов. Пероральные цефалоспорины III поколения относительно дорогостоящие и могут вызывать диарею или реакции гиперчувствительности. Клиндамицин является важной причиной развития энтероколита, ассоциированного с *Clostridium difficile*, и уровень устойчивости к клиндамицину наиболее высокий среди штаммов *S. pneumoniae*, серотип 19A (~31%).

**Другие соображения.** Разработка и широкомасштабное внедрение вакцины PCV7 привело к появлению более вирулентных и устойчивых невакцинных серотипов, таких как серотип 19A. После внедрения вакцины PCV13, содержащей 6 дополнительных серотипов антигенов, включая серотип 19A, ожидается снижение общей частоты инфекций и инфекций, вызванных резистентными инвазивными пневмококками. Тем не менее для определения роста распространенности других невакцинных серотипов пенициллин-нечувствительных штаммов *S. pneumoniae* требуется продолжение наблюдательных программ.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** В рамках национальных и региональных программ следует проводить мониторинг чувствительности респираторных патогенов к доксициклину, также требуется проведение РКИ данного АМП при эмпирической терапии ОБРС у взрослых. Среди пероральных цефалоспоринов III поколения, судя по всему, цефдиторен обладает наилучшей внутренней активностью в отношении всех основных респираторных патогенов, включая пенициллин-нечувствительные штаммы *S. pneumoniae*. Оправдано проведение большего количества РКИ данного АМП при лечении ОБРС у взрослых и детей.

## VIII. Какие режимы эмпирической АМТ рекомендованы для терапии ОБРС у взрослых и детей с аллергией на пенициллины в анамнезе?

**Рекомендация 11.** Для эмпирической АМТ у взрослых с аллергией на пенициллины в анамнезе в качестве альтернативных препаратов могут использоваться либо доксициклин (противопоказан у детей), либо респираторные фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин).

**Рекомендация 12.** Левофлоксацин<sup>1</sup> показан детям с аллергией I типа на пенициллин; у детей с аллергией на пенициллины не I типа возможно использование комбинации клиндамицина с пероральными цефалоспорином III поколения (цефиксим или цефподоксим).

### Краткое изложение доказательств

При возникновении сомнений по поводу наличия у пациентов аллергии на пенициллины настоятельно рекомендовано проведение кожных тестов для подтверждения или исключения гиперчувствительности немедленного типа. При наличии подтвержденной IgE-опосредованной гиперчувствительности немедленного типа у взрослых рекомендовано применение респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) или доксициклина. Макролиды и ко-тримоксазол, ранее рекомендовавшиеся для эмпирической терапии ОБРС у пациентов с аллергией на пенициллины, более не могут рекомендоваться в связи с высоким уровнем резистентности к ним у *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Респираторные фторхинолоны обладают высокой активностью против основных возбудителей ОБРС, и хорошо известна их способность вызывать быструю эрадикацию бактерий из максиллярного синуса. Доксициклин также высокоактивен в отношении основных возбудителей ОБРС и обладает сопоставимыми с респираторными фторхинолонами РК/PD-свойствами.

Для терапии детей с указаниями на гиперчувствительность немедленного типа в анамнезе в качестве альтернативы амоксициллину/клавуланату рекомендован левофлоксацин<sup>1</sup>, это обусловлено тем, что опыт использования моксифлоксацина у детей является недостаточным. Доксициклин не рекомендован из-за способности вызывать окрашивание зубов. Хотя использование левофлоксацина у детей в США одобрено Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) лишь у пациентов, подвергшихся ингаляционному воздействию спор сибирской язвы, его профиль безопасности у детей активно изучался. Безопасность и переносимость левофлоксацина в педиатрии оценивались проспективно у 2523 детей, принимавших участие в некоторых рандомизированных открытых исследованиях эффективности в рамках программы Pediatric Levaquin Program. Левофлоксацин обладал хорошей переносимостью во время лечения и в течение 12 месяцев после его окончания, что подтверждено одинаковой частотой и характером побочных реакций

1. В России фторхинолоны противопоказаны в детском и подростковом возрасте до 18 лет

у детей, получавших левофлоксацин, по сравнению с детьми, получавшими АМП, не относящиеся к фторхинолонам. Тем не менее частота неблагоприятных событий со стороны костно-мышечной системы (тендинопатия, артрит или артралгия), включая поражение «несущих» суставов, была выше у детей, получавших левофлоксацин, через 2 месяца (1,9 и 0,79%;  $P = 0,025$ ) и через 12 месяцев (2,9 и 1,6%;  $P = 0,047$ ).

Аналогичным образом был оценен профиль безопасности ципрофлоксацина у 684 детей, принимавших участие в нескольких рандомизированных двойных слепых исследованиях по изучению эффективности. Несмотря на то, что разница не была статистически достоверной, частота артропатий через 6 недель у 335 детей, получавших ципрофлоксацин, была выше, чем у 349 детей, получавших АМП, не относящиеся к группе фторхинолонов (9,3 vs 6,0% соответственно [95% ДИ 2,8-7,2]), так же как и через 1 год (13,7% vs 9,5% соответственно [95% ДИ 2,6-9,1]). Разрыв ахиллова сухожилия, являющийся осложнением применения фторхинолонов у взрослых, крайне редко встречается у детей. Американская ассоциация педиатрии недавно выпустила документ о политике применения фторхинолонов в лечении некоторых детских инфекций, включая конъюнктивиты, инфекции дыхательных путей, инфекции ЖКТ и мочевыводящих путей. В документе был сделан вывод, что использование фторхинолонов оправдано у детей и подростков в ситуациях, когда не существует более безопасной и эффективной альтернативы. Учитывая все вышеперечисленное, рекомендация по использованию левофлоксацина может соблюдаться как альтернатива амоксицилину/клавуланату у детей с гиперчувствительностью немедленного типа на пенициллины и требует обоснования. У детей с наличием гиперчувствительности не I типа на пенициллины рекомендовано применение комбинации орального цефалоспорино III поколения (цефиксим или цефподоксим) с клиндамицином. Цефалоспорины проявляют активность в отношении большинства штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, в то время как клиндамицин активен против большинства штаммов *S. pneumoniae*, включая некоторые умеренно-резистентные и резистентные к пенициллину штаммы (85% чувствительных штаммов, пограничные концентрации CLSI 2008 г.). Тем не менее уровень устойчивости штаммов *S. pneumoniae*, серотип 19A, к клиндамицину достигает 31%. В таких случаях левофлоксацин рекомендован в качестве альтернативы. В настоящее время отсутствует необходимый опыт использования цефдиторена в монотерапии для лечения ОБРС у детей. Рекомендуемые режимы АМТ ОБРС у детей и взрослых с аллергией на пенициллины в анамнезе представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

**Польза.** Доксициклин является экономически эффективной альтернативой респираторным фторхинолонам у пациентов с непереносимостью амоксицилина/клавуланата.

**Вред.** Безопасность респираторных фторхинолонов у детей в отдаленном периоде требует дальнейшего изучения.

**Другие соображения.** Истинная гиперчувствительность I типа на  $\beta$ -лактамы встречается сравнительно редко. Все усилия должны быть направлены на подтверждение таких реакций соответствующими кожными пробами.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** Увеличение распространенности пенициллин-нечувствительных и перекрестно-резистентных *S. pneumoniae*, вызывающих инфекции респираторного тракта, осложняет лечение пациентов с аллергией на пенициллины и ограничивает выбор препаратов, особенно у детей. Оправдано проведение дополнительных исследований безопасности и эффективности респираторных фторхинолонов и монотерапии цефдитореном ОБРС у детей.

**IX. Следует ли рутинно в качестве стартовой эмпирической терапии назначать пациентам с ОБРС антимикробные препараты, активные в отношении *Staphylococcus aureus* (особенно метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*)?**

**Рекомендация 13.** Несмотря на то, что *S. aureus* (включая метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* [MRSA]) потенциально может вызывать ОБРС, рутинное назначение антимикробных препаратов, активных против *S. aureus* или MRSA, в рамках эмпирической стартовой терапии ОБРС не рекомендуется.

#### **Краткое изложение доказательств**

В рамках метаанализа, выполненного Payne et al., изучалась частота выделения *S. aureus* в материале, полученном при пункции синусов и из отделяемого среднего носового хода у пациентов, включенных в проспективные исследования АМП для лечения ОБРС. В анализ было включено 16 исследований, опубликованных с 1990 г. по 2006 г. в англоязычной литературе, в которых принимали участие 4099 пациентов. Частота выделения данного микроорганизма значительно варьировала – от 0 до 31% (среднее 8,8% [95% ДИ 5,1-12,5]; медиана – 8,0%). Кроме того, данные показатели оказались завышенными в связи с тем, что они основывались на данных пациентов с положительным результатом культурального исследования содержимого синуса. С учетом общей численности пациентов, включенных в исследование, частота выделения *S. aureus* оказалась значительно ниже – от 0 до 21% (среднее – 5,6% [95% ДИ 3,1-8,1]; медиана – 4,6%). В исследованиях Brook et al. и Huang и Hung проспективно в течение 2000–2006 гг. проводилось исследование материала, полученного путем пункции синуса или из отделяемого среднего носового хода у 845 пациентов с ОБРС. В 2000–2003 гг. *S. aureus* выделялся в 8,5–8,8%, а в 2004–2006 гг. – в 10,3% случаев. При этом сообщалось, что коррелирующая частота выделения MRSA в 2000–2003 гг. составляла 2,5–2,7% случаев, а в 2004–2006 гг. – 7,1%. Предшествующая АМТ, недавняя госпитализация или оперативные

вмешательства в области носа и носовых пазух в анамнезе являются наиболее важными факторами риска выделения MRSA из содержимого синуса. Однако, поскольку нос является установленным резервуаром *S. aureus*, существует опасение, что в ряде случаев выделение *S. aureus* может быть связано с контаминацией микрофлорой полости носа материала, забираемого из синуса или среднего носового хода. Совпадение результатов при заборе материала из полости синуса и среднего носового хода не исключает возможности его случайной контаминации при использовании любой техники забора материала. Вышеперечисленное подтверждается тем фактом, что в исследовании Huang и Hung у 7 из 16 пациентов с MRSA также были выделены другие типичные возбудители респираторных инфекций и все пациенты выздоровели, несмотря на то, что 6 из них не получали препаратов, достаточно активных в отношении MRSA. В связи с тем, что *S. aureus* (13-20%) и *Staphylococcus epidermidis* (36-50%) могут выделяться у здоровых субъектов при эндоскопическом заборе отделяемого среднего носового хода, только высокая степень обсемененности ( $3 +$  или  $>10^4$  КОЕ/мл) позволяет считать данный микроорганизм потенциальным возбудителем, а не комменсалом. В приведенном выше метаанализе остается неясным, проводился ли в исследованиях, включенных в анализ, количественный анализ выделенных культур микроорганизмов. В совокупности эти данные не опровергают утверждение о роли *S. aureus* как одного из основных возбудителей ОБРС, но в настоящее время нет достаточных доказательств необходимости назначения препаратов, активных в отношении данного микроорганизма, при проведении стартовой эмпирической АМТ ОБРС. Тем не менее у пациентов с тяжелым течением заболевания при наличии клинических проявлений орбитального или внутричерепного распространения инфекции и у госпитализированных пациентов с нозокомиальным синуситом, связанным с продолжительной назальной интубацией, до получения положительного результата культурального исследования содержимого синуса или среднего носового хода разумным является назначение эмпирической терапии, активной против MRSA.

**Польза.** Более строгие критерии определения этиологической роли *S. aureus* в развитии ОБРС позволят снизить чрезмерное назначение антистафилококковых препаратов.

**Вред.** Получение материала для культурального исследования из среднего носового хода и полости синуса может плохо переноситься детьми.

**Другие соображения.** Нет.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** MRSA является важным патогеном как для амбулаторных учреждений здравоохранения, так и для стационаров. Точный диагноз риносинусита, вызванного MRSA, с микробиологическим подтверждением имеет решающее значение для выбора подходящего

режима АМТ. Необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения рациональности эндоскопического забора материала из среднего носового хода для разграничения возбудителя инфекции и контаминации собственной микрофлорой.

#### **Х. Какова должна быть продолжительность эмпирической антимикробной терапии у пациентов с ОБРС – 5-7 дней или 10-14 дней?**

**Рекомендация 14.** Рекомендуемая длительность антимикробной терапии неосложненного ОБРС у взрослых составляет 5-7 дней.

**Рекомендация 14.** У детей с ОБРС по-прежнему рекомендуется проводить антимикробную терапию в течение 10-14 дней.

#### **Краткое изложение доказательств**

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ОБРС, рекомендуемая длительность терапии в основном составляет 10-14 дней, это в первую очередь основано на продолжительности лечения в различных РКИ. Некоторые исследователи рекомендуют продолжать АМТ в течение 7 дней после разрешения симптомов. Kutluhan et al. в рамках проспективного исследования оценивали длительность АМТ и ее влияние на результаты исследования мазков из носа у пациентов с острым гайморитом, получавших АМП в течение 7, 14, 21 или 28 дней. У всех пациентов диагноз был подтвержден микробиологически путем исследования материала, полученного при помощи пункции синуса, при этом АМП назначались на основе изучения чувствительности возбудителей к антибиотикам *in vitro*. Авторы данного исследования сделали вывод, что для терапии острого гайморита подходящая продолжительность лечения составляет, по крайней мере, 2 недели, поскольку была обнаружена значительная разница в количестве нейтрофилов в мазках из носа пациентов, получавших АМП от 7 до 21 дней. Тем не менее количество нейтрофилов в мазках из носа является неподходящим критерием для оценки эффективности АМТ. В других клинических исследованиях не было выявлено достоверной разницы в клинической эффективности различных АМП, назначавшихся на 6-10 или 3-5 дней. В недавно опубликованном метаанализе Falagas et al. рассматривались эффективность и безопасность коротких и длительных курсов АМТ у взрослых с ОБРС, принимавших участие в 12 РКИ. Не было выявлено статистически достоверной разницы в эффективности между короткими курсами (3-7 дней) и более длительными (6-10 дней) АМТ (ОШ 0,95 [95% ДИ 0,81-1,12]). Также не было выявлено разницы в микробиологической эффективности (ОШ 1,30 [95% ДИ 0,62-2,74]), частоте рецидивов (ОШ 0,95 [ДИ 0,63-1,37]) или побочных эффектов (ОШ 0,88 [ДИ 0,71-1,09]). Однако в исследованиях (было включено 5 РКИ), сравнивающих 5-дневную (короткий курс) и 10-дневную (длительный курс)

АМТ, частота побочных эффектов была значительно меньше при назначении коротких курсов АМТ (ОШ 0,79 [95% ДИ 0,63-0,98]). Данный метаанализ имеет ряд ограничений. Так, исследуемая популяция была гетерогенной в отношении такого критерия включения, как длительность симптомов (у некоторых пациентов длительность симптомов составляла <30 дней с положительными результатами рентгенологического исследования). В ряде случаев короткие курсы АМТ (3-7 дней) «пересекались» с длительными (6-10 дней). И последнее: назначение сопутствующих препаратов, возможно, могло минимизировать различия между группами в разных исследованиях. Одной из основных проблем ранее опубликованных РКИ является то, что благоприятный исход терапии коротких курсов АМТ мог быть связан с включением пациентов без микробиологического подтверждения ОБРС. Однако в недавнем исследовании было показано, что даже среди пациентов с ОБРС, подтвержденным пункцией синуса, клиническая эффективность 5-дневного курса моксифлоксацина статистически недостоверно превышала эффективность плацебо (78 vs 67% соответственно).

Продолжительность лечения 5-7 дней была выбрана в некоторой степени условно, как компромисс между рекомендуемыми в литературе курсами: от 3-5 дней до 5-7 дней или 6-10 дней. Эта рекомендация может считаться разумной в связи с тем, что у большинства пациентов с ОБРС, подтвержденным путем проведения пункции синуса, клиническое улучшение и эрадикация бактерий из максиллярного синуса могут наблюдаться в течение 72 часов после начала адекватной АМТ (подробно обсуждается в рекомендациях по вопросу XIV). В любом случае продолжительность АМТ более 10 дней у взрослых пациентов с неосложненным ОБРС, вероятно, является чрезмерной. Данные, полученные у детей, не являются окончательными потому, что эффективность коротких курсов терапии не была специально изучена в рамках рандомизированного исследования.

**Польза.** Короткие курсы АМТ могут обладать рядом преимуществ перед более продолжительными, включая повышение комплаентности, уменьшение частоты побочных эффектов, снижение антибиотикорезистентности и более низкую стоимость.

**Вред.** Уменьшение продолжительности курсов АМТ может приводить к рецидиву инфекции или развитию рецидивирующей инфекции, особенно у пожилых, пациентов с сопутствующими заболеваниями и иммунодефицитом.

**Другие соображения.** Нет.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** Из большинства клинических исследований, изучающих применение АМТ при ОБРС, исключались пациенты с тяжелым течением заболевания, и внимание было сосредоточено на воспалении максиллярного синуса, в то время как информации о пациентах с поражением других синусов было мало. Не-

обходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной длительности АМТ с участием детей и взрослых, у которых с использованием строгих критериев включения вероятность вирусной ИВДП должна быть сведена к минимуму.

## **XI. Приносят ли пользу в качестве дополнительной терапии ОБРС орошения носовых пазух солевыми растворами?**

**Рекомендация 16.** Интраназальные орошения с использованием физиологического или гипертонического солевых растворов рекомендуется в качестве дополнительной терапии ОБРС.

### **Краткое изложение доказательств**

Существуют ограниченные доказательства целесообразности проведения орошений с использованием физиологического или гипертонического раствора хлорида натрия в качестве дополнительной терапии для пациентов с ОБРС. Недавно опубликованный Кокрановский обзор оценивал эффективность орошений с использованием солевого раствора при лечении ОРВИ, в том числе при остром риносинусите. В метаанализ были включены 3 РКИ (всего 618 пациентов), для анализа использовались различные балльные системы оценки назальных симптомов. Несмотря на то, что было выявлено достоверное улучшение в балльной оценке отдельных симптомов (выделения из носа, заложенность, общее самочувствие), эти изменения были относительно небольшими. Авторы пришли к выводу, что выборки в анализируемых исследованиях были слишком малы и имел место слишком высокий риск систематической ошибки, чтобы сделать однозначный вывод о наличии пользы вмешательства. Тем не менее в одном из исследований была выявлена тенденция к снижению использования антибиотиков, а также значительное сокращение времени нетрудоспособности.

Значение интраназального орошения солевыми растворами у маленьких детей менее определено. В небольшом клиническом исследовании, в которое было включено 69 детей с острым синуситом (средний возраст – 6 лет, диапазон – от 3 до 12), пациенты были рандомизированы в группу получающих солевые орошения или в группу без подобной терапии. Установлено, что общая балльная оценка назальных симптомов, так же как и значения педиатрического опросника качества жизни у детей с риноконъюнктивитом, значительно улучшилась у пациентов, получавших солевые орошения. Однако более важно то, что пиковая скорость выдоха достоверно улучшилась у пациентов, получавших солевые орошения, по сравнению с группой пациентов без использования этого метода лечения. Тем не менее остается невыясненным, насколько хорошо процедуры солевых орошений переносятся, особенно среди детей младшего возраста. Небольшой дискомфорт является распространенным во время

солевого орошения, инстилляций капель в нос хуже переносятся младенцами, вызывая плач и тем самым нивелируя потенциальную пользу, связанную с облегчением симптомов. Несколько других исследований сравнивали эффект гипертонического и физиологического солевых орошений на состояние дыхательных путей и мукоцилиарный клиренс у пациентов с клинически выраженным риносинуситом. Оба варианта солевых орошений значительно улучшали мукоцилиарный клиренс по сравнению с состоянием до лечения, однако только использование физиологического раствора соли значительно улучшало проходимость верхних дыхательных путей.

В других исследованиях получены данные о том, что гипертонический солевой раствор значительно улучшает симптомы инфекции верхних дыхательных путей, так же как и общий показатель качества жизни. Необходимо учитывать, что гипертонический солевой раствор вызывает носовое жжение или раздражение. Остается невыясненным механизм, посредством которого физиологический или гипертонический солевые растворы улучшают симптомы синусита. Высказывалось предположение, что солевые орошения приводят к уменьшению выраженности носовых симптомов через повышение мукоцилиарной функции, уменьшение отека слизистой оболочки, а также механически очищая от сгущения слизи и уменьшая содержание воспалительных медиаторов.

**Польза.** Интраназальные солевые орошения могут приводить к облегчению симптомов синусита как у детей, так и у взрослых, а также улучшать качество жизни, измененное заболеванием. Рекомендации по использованию солевых орошений придают относительно большое значение возможности улучшить самочувствие пациента и безопасности солевых орошений, но уделяют относительно небольшое внимание развитию местных нежелательных реакций, таких как раздражение и чувство жжения.

**Вред.** Носовые жжение, раздражение и тошнота являются наиболее частыми побочными эффектами при интраназальных солевых орошениях (7-32% в различных исследованиях). Кроме того, солевые растворы должны быть приготовлены из стерильной или бутилированной воды, принимая во внимание недавние сообщения о первичных амебных энцефалитах, развившихся при использовании загрязненной водопроводной воды при приготовлении солевых растворов для назальных орошений. Назальные солевые орошения хуже переносятся младенцами и маленькими детьми, что может заставить их плакать, тем самым нивелируя потенциальную пользу от их применения.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** Интраназальные орошения с использованием физиологического или гипертонического раствора в качестве дополнительного лечения к АМТ, учитывая небольшой, но стабильный эффект на симптомы заболевания и качество жизни, а также относительно мягкие побочные эффекты, можно считать полез-

ными у взрослых пациентов и детей с ОБРС. Оптимальная концентрация, объем, частота и наиболее подходящий метод для назальных орошений требуют дальнейшего изучения.

## **XII. Рекомендуются ли пациентам с ОБРС в качестве дополнения к антибактериальной терапии интраназальные кортикостероиды?**

**Рекомендация 17.** Интраназальные кортикостероиды (ИНКС) рекомендуется в качестве дополнения к эмпирической антимикробной терапии ОБРС, прежде всего пациентам с указанием на аллергический ринит в анамнезе.

### **Краткое изложение доказательств**

При использовании короткими курсами ИНКС обладают умеренным симптоматическим эффектом и благоприятным профилем безопасности. В 5 исследованиях и Кокрановском обзоре установлена способность ИНКС умеренно купировать клинические симптомы по сравнению с плацебо, хотя показатели статистической достоверности отношения рисков находились на пограничном значении. При объединении данных исследований установлено, что у 73% пациентов имело место клиническое улучшение по сравнению с 66% в группе плацебо (ОР 1,11 [95% ДИ 1,04-1,18]), NNT 15. В 2 исследованиях, в которых изучались вторичные исходы, не было выявлено разницы в развитии осложнений или рецидивов. Это может свидетельствовать о том, что положительный эффект ИНКС, стабильно выявляемый в нескольких исследованиях, относительно небольшой. Тем не менее качество доказательств, собранное в цитируемых исследованиях, достаточно высокое, кроме того, выявлен дозозависимый эффект при использовании мометазона в дозе 400 мкг/день против 200 мкг/день (ОР 1,10 [95% ДИ 1,02-1,18] против ОР 1,04 [95% ДИ 0,98-1,11] соответственно). Эффективность ИНКС может быть связана с их противовоспалительным действием, которое приводит к уменьшению отека слизистой оболочки и способствует эвакуации содержимого синуса. В другом исследовании Williamson et al. рандомизировали 207 взрослых пациентов с ОБРС в группу терапии интраназальным будесонидом (200 мкг в каждый носовой ход) или плацебо 1 раз в день в течение 10 дней. Не было выявлено статистически достоверных различий в клинической эффективности между группами (ОР 0,93 [95% ДИ 0,54-1,62]). Однако у пациентов, принимавших участие в исследовании, продолжительность симптомов до начала терапии была относительно короткой (в среднем 7 дней [диапазон 4-14 дней]), что не исключает небактериальную этиологию инфекции, по крайней мере для некоторых пациентов. Это предположение подтверждается также данными о том, что 69% пациентов, получавших плацебо, полностью выздоровели к 10 дню.

Рекомендации в пользу использования ИНКС в качестве дополнительной терапии ОБРС придают относительно высокую значимость достижению небольшого симптоматического улучшения, а также относительно низкую значимость стремлению избежать увеличения расходов.

**Польза.** ИНКС обеспечивают облегчение симптомов и противовоспалительное действие на слизистую оболочку носа, что теоретически может уменьшить воспаление слизистой оболочки носовых ходов и улучшить дренирование синуса.

**Вред.** Краткосрочные риски применения ИНКС минимальны, может отмечаться склонность к развитию кандидоза полости рта. Рутинное использование ИНКС приводит к существенному повышению стоимости лечения ОБРС. Использование любых интраназальных препаратов у детей может не всегда хорошо переноситься.

**Другие соображения.** Рекомендации по использованию ИНКС при ОБРС являются относительно слабыми и считаются необязательными, поскольку преимущества приближаются к пограничным значениям, величина NNT равна 15. Однако у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом ИНКС должны назначаться рутинно.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** Клинические исследования выявили относительную безопасность и эффективность ИНКС и их способность умеренно облегчать симптомы ОБРС. Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований с вовлечением больших популяций пациентов.

### ХІІІ. Необходимо ли использовать местные или пероральные деконгестанты или антигистаминные препараты в качестве дополнительной лекарственной терапии у пациентов с ОБРС?

**Рекомендация 18.** Пациентам с ОБРС не рекомендуется назначение в качестве дополнительной лекарственной терапии топических/пероральных деконгестантов и/или антигистаминных препаратов.

#### Краткое изложение доказательств

Несмотря на то, что деконгестанты и антигистаминные препараты часто назначаются пациентам с ОБРС, существуют ограниченные доказательства, подтверждающие их способность ускорить выздоровление. Хотя пациенты могут субъективно чувствовать улучшение носового дыхания, объективные ринометрические исследования не подтверждают эти субъективные ощущения. Существует несколько РКИ, в которых оценивали возможный аддитивный эффект топических или пероральных деконгестантов или антигистаминных препаратов при антибактериальной терапии у взрослых пациентов с ОБРС. Inanli et al. перспективно оценивали влияние на мукоцилиарный клиренс у пациентов с ОБРС топических деконге-

стантов (оксиметазолин) в сравнении с гипертоническим (3%) или изотоническим (0,9%) раствором хлорида натрия или без применения топических препаратов. Все пациенты получали 625 мг амоксициллина/клавуланата 3 раза в день в течение 3 недель. На 20 минуте после применения статистически значимое улучшение мукоцилиарного клиренса по сравнению с базальным уровнем наблюдали только в группе пациентов, получавших оксиметазолин и 3% гипертонический раствор соли. Через 3 недели значительное улучшение по сравнению с базальным уровнем наблюдалось во всех группах лечения, так же как и в группе пациентов, которые не получили местного лечения; достоверной разницы в клинической эффективности между этими группами не было выявлено.

Wiklund et al. использовали обычную рентгенографию синусов для оценки эффективности топического оксиметазолина по сравнению с плацебо, каждый препарат сочетался с пероральным пенициллином у пациентов с острым максиллярным синуситом. Не было найдено достоверных отличий ни в субъективной оценке симптомов, ни в результатах рентгенологического исследования. Напротив, местное лечение с использованием деконгестантов может само по себе вызвать воспаление в полости носа. Vende et al. подтвердили это экспериментально у кроликов с острым бактериальным синуситом. Топический оксиметазолин инстиллировали в один носовой ход, а плацебо – в другой. После 48 часов участки слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи подвергали гистологическому исследованию, которое показало значительно более выраженные воспалительные изменения при использовании оксиметазолина, чем в группе с плацебо. McCormick et al. оценивали эффективность пероральных антигистаминных препаратов (бромфенирамин и фенилпропаноламин в сиропе) в сочетании с интраназальным применением оксиметазолина в сравнении с плацебо (сироп внутрь и солевой раствор интраназально) в лечении ОБРС у детей. Все пациенты получали в течение 14 дней амоксициллин. Пациенты оценивались по динамике клинических симптомов и рентгенограмме с использованием проекции Уотерса для оценки степени вовлеченности синуса. В этом исследовании было показано, что добавление деконгестантов и антигистаминных препаратов не давало дополнительных преимуществ по сравнению с использованием только амоксициллина.

H<sub>1</sub>-антагонист лоратадин не обладает антихолинергическим эффектом и седативным действием. Его дополнительный эффект к стандартному лечению, включающему антибиотики и оральные стероиды, был изучен в двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, включавшем 139 взрослых пациентов с острым риносинуситом с аллергией. Все пациенты получали амоксициллин/клавуланат (2 г в день) в течение 14 дней и преднизон внутрь. Лоратадин (10 мг в сутки) или плацебо назначали в течение 28 дней. Достоверное улучшение по данным балльной шкалы но-

совых симптомов на основе самооценки, а также ринологического осмотра в начале лечения и на 4 неделе было установлено в группе лоратадина по сравнению с группой плацебо в конце 2 и 4 недели.

В частности, выраженность улучшения была значительно больше для некоторых симптомов, включая чихание и заложенность носа. Тем не менее эта популяция пациентов является уникальной в том, что у всех пациентов было обострение аллергического риносинусита, и эти данные нельзя экстраполировать на типичных пациентов с ОБРС. Кроме того, неясно, являются ли ИНКС более эффективными, чем оральные стероиды, и, следовательно, сводят ли к минимуму дополнительный эффект лоратадина. Рекомендации в отношении использования деконгестантов или антигистаминных препаратов в качестве дополнительной терапии при ОБРС имеют относительно большое значение в предупреждении негативных последствий от применения этих препаратов и относительно небольшое значение в купировании симптомов. Эти препараты все же могут обеспечивать облегчение симптомов у некоторых пациентов с острым вирусным риносинуситом, когда антибактериальная терапия не показана.

**Польза.** Топические и пероральные деконгестанты могут обеспечить субъективное ощущение улучшения носового дыхания.

**Вред.** Топические деконгестанты могут вызвать синдром «рикошета», приводящий к заложенности носа и воспалению, а пероральные антигистаминные препараты могут вызывать сонливость, сухость во рту и другие неблагоприятные реакции. FDA не рекомендует безрецептурный отпуск этих препаратов для детей в возрасте до 2 лет в связи с опасностью развития серьезных и потенциально опасных для жизни побочных эффектов. Детям старше 2 лет назначение данных препаратов должно проводиться с осторожностью, особенно если такие безрецептурные препараты содержат несколько активных ингредиентов.

**Другие соображения.** Нет.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** Не следует назначать топические и пероральные деконгестанты и антигистаминные препараты у пациентов с ОБРС. Вместо этого необходимо проводить симптоматическое лечение, направленное на регидратацию, использование анальгетиков, жаропонижающих средств, орошения носовых ходов солевыми растворами и ИНКС.

#### **XIV. Какова продолжительность начальной эмпирической антимикробной терапии у пациентов с ОБРС при отсутствии клинического улучшения до рассмотрения альтернативных подходов к лечению?**

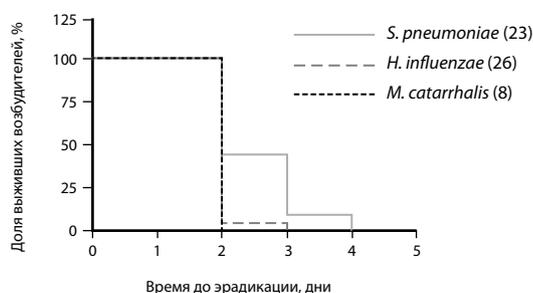
**Рекомендация 19.** Использование альтернативной стратегии ведения пациента рекомендуется при ухудшении клинической картины спустя 48-72 часа от начала стартовой эмпирической антимикробной те-

рапии или при отсутствии клинического улучшения, несмотря на проведение стартовой эмпирической антимикробной терапии в течение 3-5 дней.

#### **Краткое изложение доказательств**

В целом у пациентов с ОБРС клинический ответ на лечение развивается через 3-5 дней после начала эффективной АМТ. Например, в плацебо-контролируемом проспективном исследовании эмпирической АМТ у пациентов с ОБРС (Wald et al.) у 45% пациентов, получавших антибиотики, по сравнению с 11% детей, получавших плацебо, на 3 день терапии имело место выздоровление (полное разрешение симптомов респираторной инфекции), при этом у большинства остальных пациентов наблюдалось клиническое улучшение после 3 дней лечения. Напротив, в недавнем исследовании Wald et al., в котором сравнивали высокие дозы амоксициллина/клавуланата с плацебо, установлено, что у 19 из 23 детей при неэффективности терапии (включая 19 пациентов в группе плацебо и 4 пациента, получавших антибиотик) отмечалось ухудшение состояния или отсутствие клинического улучшения спустя 72 часа от начала терапии.

Исследования частоты эрадикации также показывают, что большинство возбудителей элиминируются из максиллярного синуса на 3 день от начала адекватной АМТ. Ambrose et al. разработали инновационную технологию, целью которой являются расчет продолжительности бактериологической эрадикации и определение фармакодинамических конечных точек при проведении АМТ ОБРС, представляющей собой введение постоянного катетера в максиллярный синус. Данная методика позволила осуществить последовательный отбор проб аспирата из синусовых пазух для окраски по Граму, культурального исследования и определения в пробах концентраций антибиотика. Пациентам проводилась антибактериальная терапия гатифлоксацином либо левофлоксацином. Из 8 пациентов с положительными культурами (у 5 пациентов выделен *S. pneumoniae*, у 2 – *H. influenzae*, и у 1 – комбинация *H. influenzae* и *M. catarrhalis*) у 7 (87,5%) содержимое синуса стало стерильным на 3 день от начала терапии. Сходные данные были получены в исследовании Ariza et al., получавших материал для культурального исследования с помощью эндоскопии среднего носового хода у 42 пациентов с микробиологически подтвержденным ОБРС, которые получали терапию моксифлоксацином. Через 3 дня у 97% пациентов была достигнута эрадикация всех исходно выявленных возбудителей. На рис. 2 показана кривая Каплана-Майера, представляющая долю пациентов с положительными культурами *S. pneumoniae*, *H. influenzae* или *M. catarrhalis* в разные периоды лечения респираторными фторхинолонами (моксифлоксацином, левофлоксацином или гатифлоксацином).



**Рис. 2.** Время до эрадикации возбудителя из максиллярного синуса у пациентов с ОБРС после начала терапии респираторными фторхинолонами (n=50; несколько возбудителей могли быть выделены у одних и тех же пациентов)

Из рис. 2 видно, что у 96% пациентов отрицательные культуры были получены на 3 день терапии. Интересно, что наиболее продолжительным было время до эрадикации для *S. pneumoniae*, затем для *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. В исследованиях Ambrose et al. наблюдалась выраженная корреляция между временем до эрадикации возбудителя и временем до разрешения клинических проявлений заболевания. Через 3 дня от начала терапии улучшение клинической картины наблюдалось в 81% случаев как минимум на 50%. Медиана времени до клинического разрешения отдельных признаков и симптомов заболевания составила 1-3 дня, а 88% случаев все признаки и симптомы заболевания полностью разрешились в течение 5 дней. Таким образом, у большинства пациентов, получающих адекватную АМТ, можно ожидать бактериологического и клинического ответа на терапию в течение 3-5 дней.

Если наблюдается клиническое ухудшение, несмотря на проводимую в течение 72 часов стартовую эмпирическую антибактериальную терапию, необходимо оценить возможные причины неэффективности лечения, в том числе инфекцию, вызванную резистентными микроорганизмами, наличие анатомических аномалий или небактериальную природу заболевания. Подобным образом, если в течение 3-5 дней не наступает клинического улучшения, несмотря на проведение эмпирической АМТ, то даже при отсутствии клинического ухудшения следует рассматривать альтернативные подходы к лечению. Следует отметить, что у пожилых пациентов и лиц с сопутствующими заболеваниями время до клинического улучшения заболевания может быть более длительным.

Lindbaek была проведена проспективная оценка факторов, присутствующих в момент начала острого синусита, опираясь на которые можно было бы прогнозировать общую продолжительность заболевания у взрослых пациентов, получающих антибактериальную терапию. Как и следовало ожидать, возраст пациента и тяжесть заболевания являлись независимыми предикторами длительности заболевания. Тем не менее даже среди пожилых и пациентов с тяжелым

ОБРС некоторое улучшение должно быть клинически очевидным через 3-5 дней с момента начала адекватной антибактериальной терапии.

**Полезьа.** Тщательная клиническая оценка состояния пациента на 3-5 сутки имеет решающее значение для определения ответа на эмпирическую АМТ и рассмотрения вопроса об альтернативных вариантах лечения при неэффективности стартовой терапии.

**Вред.** При проведении эмпирической антибактериальной терапии преждевременный переход с препаратов первой линии на препараты второй линии с широким спектром действия может способствовать избыточному использованию антибиотиков и увеличению стоимости лечения и частоты нежелательных лекарственных реакций.

**Другие соображения.** На сегодняшний день накоплено недостаточно информации о частоте эрадикации возбудителей ОБРС при применении антимикробных препаратов, не относящихся к респираторным фторхинолонам.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** Лечение следует считать неэффективным у всех пациентов с отсутствием улучшения в течение 3-5 дней после начала антибактериальной терапии. В итоге клиническая оценка и тщательное наблюдение за пациентом имеют решающее значение в определении, является ли это неэффективностью терапии или просто медленным развитием клинического ответа. Необходимо проведение дополнительных исследований для изучения бактериальной эрадикации при применении различных классов антимикробных препаратов посредством последовательного отбора проб из среднего носового хода и сопоставления их с клиническим ответом.

## **XV. Какова рекомендуемая стратегия ведения пациентов, у которых имеет место клиническое ухудшение спустя 72 часа или отсутствие улучшения через 3-5 дней после начала эмпирической антимикробной терапии с использованием препаратов первой линии?**

**Рекомендация 20.** Алгоритм ведения больных, которые не отвечают на эмпирическую антимикробную терапию первой линии, приведен на рис. 3. У пациентов, у которых ухудшается состояние спустя 72 часа или не наступает улучшение после 3-5 дней эмпирической антимикробной терапии препаратами первой линии, должны быть исключены возможность инфекции, вызванной устойчивыми возбудителями, неинфекционная этиология болезни, наличие структурных аномалий или других причин неэффективности терапии (сильная, низкое).

### **Краткое изложение доказательств**

Пациенты с предполагаемым ОБРС, которые не отвечают на эмпирическую антибактериальную терапию препаратами первой линии, должны быть обследованы для выявления возможных причин неэффек-

тивности терапии, включая инфекцию, вызванную резистентными возбудителями, неадекватный режим дозирования антибиотика, наличие неинфекционных причин, включая аллергическую природу заболевания и наличие структурных аномалий.

Выполнено всего несколько РКИ, в которых микробиологический диагноз ОБРС подтверждается проведением пункции синуса в случае клинической неэффективности или при последующем наблюдении пациента. Обзор имеющихся плацебо-контролируемых исследований (почти все с участием пациентов с клиническим диагнозом) обнаружил только 1 исследование, в котором были получены данные об эффективности конкретных антимикробных препаратов при неэффективности предшествующей терапии. В этом исследовании 4 ребенка были рандомизированы в группу для терапии высокими дозами амоксициллина/клавуланата, а 19 пациентов рандомизированы для получения плацебо, при неудаче терапии получали цефподоксим. У всех пациентов, получавших терапию цефподоксимом в течение 10 дней, терапия была эффективной, хотя причина неэффективности лечения антибиотиком первой линии не была выяснена, так как пункция синуса у этих пациентов не проводилась.

Брук и соавт. проводили микробиологическое исследование аспириатов из максиллярного синуса у 20 детей с ОБРС, у которых имела место неэффективность эмпирической АМТ препаратами первой линии. У 49% пациентов отмечалось увеличение уровней МПК по крайней мере в 2 раза при сравнении значений до и после терапии. Таким образом, неадекватный режим дозирования и резистентность возбудителя должны рассматриваться как потенциальная причина неэффективности АМТ у всех больных, не ответивших на начальную эмпирическую терапию. Принципы РК/PD должны соблюдаться для обеспечения адекватной дозировки препаратов для терапии респираторных инфекций.

При выборе препаратов второго ряда у пациентов, которые не ответили на терапию первой линии, должны рассматриваться антибиотики широкого спектра из другого класса антимикробных препаратов. Выбранные антимикробные препараты должны быть активны в отношении пенициллин-нечувствительных *S. pneumoniae* и ампициллин-резистентных *H. influenzae*, а также других  $\beta$ -лактамазопродуцирующих возбудителей инфекций дыхательных путей.

Рекомендуемые перечни антимикробных препаратов второго ряда, подходящих для назначения у детей и взрослых, после неэффективности терапии препаратами первой линии, представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

Алгоритм ведения больных, которые не ответили на эмпирическую антибактериальную терапию, представлен на рис. 3. Если симптомы инфекции сохраняются или ухудшаются спустя 72 часа от начала применения препаратов второго ряда, должна быть рассмотрена возможность консультации отоларинго-

логом, аллергологом или специалистом по инфекционным заболеваниям. Необходимо провести дополнительные исследования, например пункцию синуса или получение материала из среднего носового хода, КТ или МРТ.

**Польза.** Обеспечить систематический и основанный на алгоритме подход к выбору антибактериальной терапии у пациентов при неэффективности антимикробной терапии первой линии.

**Вред.** Возможность усиления селективного давления и индукция резистентности вследствие «антимикробного серфинга» и возрастания риска НЛР без отсутствия пользы при использовании антимикробных препаратов.

**Другие соображения.** Нет.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** Необходимо проводить РКИ для оценки и оптимизации клинических подходов к ведению пациентов, не ответивших на эмпирическую АМТ первой линии, а также систематически оценивать все причины клинической неэффективности лечения.

**XVI. При ведении пациентов с ОБРС, не отвечающих на эмпирическую терапию первой и второй линии, важно получить данные культурального исследования для дифференциации между персистенцией или инфекцией, вызванной резистентным возбудителем. У таких пациентов должен быть получен материал для культурального исследования путем пункции синуса или эндоскопически, остается также невыясненным, является ли адекватным подходом исследование назофарингеальных мазков.**

**Рекомендация 21.** У пациентов, не ответивших на эмпирическую антибактериальную терапию, при получении материала для культурального исследования в большей степени рекомендуется проводить прямую аспирацию содержимого синуса, чем использовать мазки из носоглотки.

**Рекомендация 22.** Получение материала для культурального исследования из среднего носового хода с использованием эндоскопии может рассматриваться как альтернативный подход у взрослых, однако целесообразность использования этого метода у детей не установлена.

**Рекомендация 22.** Культуральное исследование мазков из носоглотки не является достоверным и не рекомендуется для микробиологической диагностики ОБРС.

**Краткое изложение доказательств**

Benninger et al. рассмотрели данные 5 исследований, изучавших корреляцию между данными микробиологического исследования мазков из носоглотки и культурального исследования аспириата синуса, как у здоровых взрослых, так и у пациентов с острым максиллярным синуситом. В 4 из 5 исследований корреляция была слабой (42-65%). В то же время в одном

из исследований — Jousimies-Somer et al. показано, что вероятные возбудители респираторных инфекций редко выделялись при исследовании назофарингеальных мазков, полученных у здоровых взрослых добровольцев, по сравнению с пациентами с острым максиллярным синуситом (0-4% по сравнению с 6-61%). В том случае, когда микробиологическое исследование аспирата верхнечелюстного синуса позволяло выделить предполагаемого возбудителя (например, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* или *M. catarrhalis*), те же бактерии были обнаружены в 91% при исследовании мазков из носоглотки (положительная прогностическая ценность 20-93%; отрицательная прогностическая ценность 84-100%, в зависимости от вида бактерий). В целом исследования мазка из носоглотки были расценены как ненадежные при микробиологической диагностике ОБРС.

В отличие от исследования мазков из носоглотки, получение материала для исследования из среднего носового хода под контролем эндоскопа лучше коррелировало с данными, полученными при пункции синуса. Benninger et al. провели метаанализ, включавший данные 126 взрослых пациентов из 3 опубликованных исследований и дополнительных неопубликованных данных. Микробиологическое исследование материала, полученного для исследования из среднего носового хода под контролем эндоскопа, имело чувствительность 81%, специфичность — 91%, положительную прогностическую ценность — 83%, отрицательную прогностическую ценность — 89%, а общую точность — 87% (95% ДИ 81,3-92,8%). У детей с ОБРС корреляция между результатами микробиологического исследования материала, полученного из среднего носового хода под контролем эндоскопа и при пункции синуса, не изучена. Тем не менее даже у детей без клинических проявлений респираторной инфекции культуральное исследование материала из среднего носового хода часто выявляет *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

**Польза.** Культуральное исследование содержимого синуса обеспечивает наиболее точную информацию по сравнению с исследованием мазков из носоглотки или среднего носового хода, полученных под контролем эндоскопа, однако материал из среднего носового хода легче получить и вмешательство является менее инвазивным и, следовательно, лучше переносится пациентами.

**Вред.** Получение содержимого синуса для исследования является инвазивным вмешательством, отнимает много времени и плохо переносится больными.

**Другие соображения.** Результаты культурального исследования мазка из среднего носового хода могут не коррелировать с возбудителями инфекции клиновидной пазухи, но можно ожидать, что они будут коррелировать с возбудителями инфекции решетчатой или лобной пазухи, поскольку последняя в первую очередь дренируется через средний носовой ход. В отличие от пункции верхнечелюстного синуса, не следует ожидать выявления возбудителей при

обследовании решетчатой, лобной или клиновидной пазухи.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** Необходимы дополнительные данные для валидации возможности использования культурального исследования мазка из среднего носового хода для оценки микробиологической эрадикации и эффективности антимикробной терапии.

## **XVII. Какие методы медицинской визуализации являются наиболее подходящими для пациентов с тяжелым ОБРС, при подозрении на развитие тяжелых гнойных осложнений, таких как орбитальное или внутричерепное распространение инфекции?**

**Рекомендация 24.** У пациентов с ОБРС с подозрением на развитие гнойных осложнений для локализации очага инфекции и для выбора тактики дальнейшей терапии более предпочтительно выполнение КТ в аксиальной и коронарной проекции с использованием контраста, чем проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ).

### **Краткое изложение доказательств**

В большинстве случаев ОБРС не требуется проведение рентгенологического исследования в связи с тем, что результаты, полученные при проведении обычного рентгенологического исследования или КТ, не являются специфическими и не позволяют отличить бактериальную природу риносинусита от вирусной.

Целесообразность проведения исследования заключается в определении локализации инфекции и определении степени вовлеченности других анатомических образований. Иногда методы визуализации могут оказаться полезными для подтверждения диагноза или уточнения степени вовлеченности слизистой для потенциального использования более агрессивного подхода к терапии. В целом, более совершенные методы визуализации, такие как КТ или МРТ, должны использоваться в случаях рецидивирующего или осложненного течения либо при подозрении на развитие гнойных осложнений.

Гнойные осложнения ОБРС развиваются редко, приблизительно в 3,7-11% случаев риносинусита у госпитализированных детей, и в первую очередь связаны с орбитальным целлюлитом и внутричерепным распространением инфекции. Примерно 1 госпитализация из 95 тыс. в США обусловлена абсцессом мозга как осложнением синусита.

В целом доказательства, подтверждающие превосходство КТ по сравнению с МРТ для диагностики гнойных осложнений ОБРС, очень низкого качества и состоят из описания случаев и небольших ретроспективных наблюдательных исследований. В общем, КТ считается «золотым стандартом» для оценки костных и анатомических изменений, связанных с острым и хроническим синуситом, в то время как МРТ более

полезно в дальнейшем уточнении патологических изменений мягких тканей и степени воспалительных изменений. КТ является также необходимым исследованием при планировании хирургических вмешательств и при интраоперационной хирургической навигации под КТ-контролем. Younis et al. изучали диагностическую точность клинической оценки в сравнении с КТ или МРТ при диагностике орбитальных или интракраниальных осложнений, развившихся вследствие синусита и подтвержденных интраоперационно. В ретроспективное исследование было включено 82 ребенка и взрослых пациента из одного медицинского центра в течение 1985-1999 гг. При обследовании 43 пациентов с орбитальной инфекцией (у большинства имели место односторонний этмоидит, осложненный периорбитальным целлюлитом) диагностическая точность составила 82% при клинической оценке и 91% при использовании КТ. При обследовании 39 пациентов с интракраниальной инфекцией (в основном сфеноидит, осложненный менингитом), диагностическая точность составила 82% при клинической оценке, 87% при проведении КТ и 97% при использовании МРТ. Таким образом, МРТ оказалась более чувствительным методом диагностики, чем КТ, для выявления вовлеченности мягких тканей у пациентов с подозрением на интракраниальные осложнения и не связанным с ионизирующим излучением.

В ретроспективном описательном исследовании изучали 12 детей с синогенной интракраниальной эмпиемой (СИЭ), Adame et al. сообщили, что диагноз был неточен у 4 пациентов при проведении КТ без контрастирования. Использование только аксилярной проекции не дало возможности подтвердить диагноз СИЭ у 1 ребенка со сфеноидитом и этмоидитом, коронарная проекция необходима для подтверждения диагноза и его уточнения. При использовании КТ с контрастированием или МРТ СИЭ была диагностирована у всех 12 детей. Американский Колледж Радиологии недавно разработал соответствующие критерии оценки визуальных исследований при остром риносинусите как для взрослых, так и для детей, в которых утверждается, что МРТ и КТ являются взаимодополняющими методами исследований при диагностике орбитальных и интракраниальных осложнений синуситов.

Таким образом, рекомендация экспертов IDSA в пользу КТ с контрастированием, а не МРТ, основана в большей степени на относительной доступности и скорости диагностики с помощью КТ, а также отсутствии необходимости использования седации, которая часто необходима при проведении МРТ-исследования у младенцев и детей.

**Польза.** Доступность КТ и МРТ значительно улучшает ведение пациентов и исходы заболевания при подозрении на орбитальные или внутричерепные осложнения ОБРС.

**Вред.** Существует определенный риск, связанный с проведением этих диагностических процедур. Проведение КТ связано с низким уровнем ионизирующего

излучения, которое может привести к развитию заболеваний, индуцированных радиацией, если были выполнены многочисленные сканирования. При любой КТ или МРТ есть потенциальный риск возникновения аллергических реакций на контрастные вещества, соответствующие меры предосторожности должны быть предприняты у пациентов с почечной недостаточностью.

**Другие соображения.** Нет.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** Поскольку большинство накопленных знаний в этой области основано на ретроспективном описании серии случаев, общее качество доказательств является невысоким. По мере развития технологий необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить показания для использования тех или иных методов визуализации в ведении пациентов с ОБРС.

### **XVIII. Когда целесообразно направление пациентов с предполагаемым ОБРС к узкому специалисту?**

**Рекомендация 25.** Для консультации узким специалистом (например, отоларинголог, специалист по инфекционным заболеваниям или аллерголог) должны быть направлены пациенты, страдающие тяжелыми заболеваниями или иммунодефицитом; отрицательной клинической динамикой, несмотря на эскалацию антибактериальной терапии; или пациенты, у которых имеют место периодические обострения риносинусита со светлыми промежутками между эпизодами обострения.

#### **Краткое изложение доказательств**

Большинство пациентов с ОБРС будут отвечать на эмпирическую АМТ, как правило, в течение 3-5 дней после начала лечения. Однако, когда у таких пациентов отсутствует ответ на АМТ, несмотря на расширение режима с учетом предполагаемой антимикробной резистентности, оправдано направить подобных пациентов к специалисту-отоларингологу, аллергологу или специалисту по инфекционным заболеваниям. Выбор специалиста должен быть основан на показаниях для направления (табл. 5), а также на том, является ли предполагаемая причина неэффективности лечения в основном причиной хирургического, медицинского или иммунологического/аллергического характера.

Подтверждение диагноза, вероятно, лучше всего может быть выполнено отоларингологом, который может помочь получить материал для культурального исследования путем пункции синуса или эндоскопического исследования среднего носового хода. Для консультации у специалиста по инфекционным заболеваниям показано направлять пациентов с тяжелыми инфекциями, в частности пациентов с иммунодефицитом или сочетанием состояний, осложняющих терапию стандартными схемами АМТ, при предположении на инфекцию, вызванную необычным возбудителем. Пациентов с рецидивирующей инфекцией или при подозрении на наличие гиперчувствитель-

Таблица 5. Показания для направления к специалисту

Тяжелая инфекция (высокая персистирующая лихорадка с температурой > 39 °С, параорбитальный отек, сильные головные боли, нарушения зрения, изменение психического состояния, менингеальные знаки)
Неконтролируемая инфекция с неэффективностью расширенных курсов антимикробной терапии
Иммунодефицит
Совокупность состояний, которые могут поставить под угрозу эффективность терапии (например, печеночная или почечная недостаточность, повышенная чувствительность к антимикробным препаратам, пересадка органов)
Необычные или устойчивые возбудители
Грибковые синуситы или гранулематозное заболевание
Внутрибольничная инфекция
Анатомические дефекты, вызывающие непроходимость и требующие хирургического вмешательства
Несколько повторных эпизодов ОБРС (3-4 эпизода в год), свидетельствующих о хроническом синусите
Хронический риносинусит (с полипами или без них или астма) с очередным обострением ОБРС
Оценка иммунотерапии аллергического ринита

ности или иммунологическую природу заболевания рекомендовано консультировать у аллерголога. Пациенты с прогрессирующим ухудшением состояния и признаками развития орбитальных или внутричерепных гнойных осложнений синусита должны быть немедленно проконсультированы и вестись с привлечением необходимых специалистов.

**Польза.** Быстрое и соответствующее направление на консультацию к специалисту при осложненном ОБРС должно способствовать выздоровлению пациента.

**Вред.** Задержка с соответствующим направлением к специалисту, может увеличить длительность заболевания, привести к хроническому течению, а ино-

гда привести к катастрофическим последствиям, если опасные для жизни осложнения не будут распознаны. Необоснованные направления увеличивают бремя расходов на здравоохранение.

**Другие соображения.** Нет.

**Заключение и направления для дальнейших исследований.** Своевременное направление к специалисту показано в том случае, если хронические или рециди-

вирующие симптомы риносинусита серьезно сказываются на работоспособности пациента или снижают качество его жизни. Ранний доступ к критически важным диагностическим возможностям (например, лучевая диагностика, эндоскопия, хирургическая биопсия, иммунологические исследования) необходим для улучшения оказания медицинской помощи и предотвращения развития хронических осложнений.

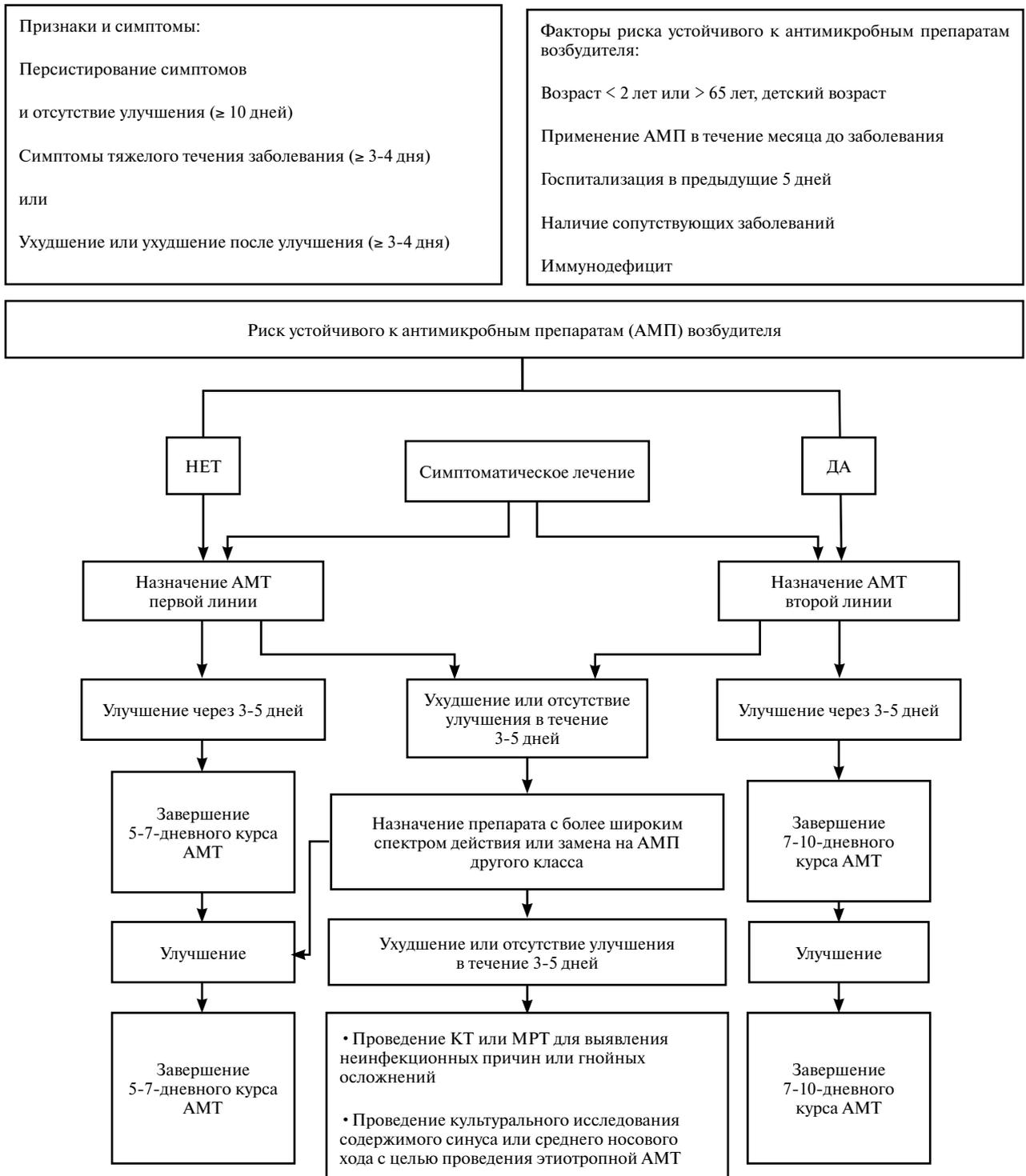


Рис. 3. Алгоритм лечения ОБРС. Сокращения: КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, АМП – антимикробный препарат, АМТ – антимикробная терапия

# Руководство IDSA по лечению острого бактериального риносинусита у детей и взрослых

*Зам директора по научной работе СПб. НИИ уха, горла и носа,  
Главный оториноларинголог Северо-Западного федерального округа,  
член президиума Российского общества оториноларингологов и Российского общества ринологов,  
представитель Российской Федерации в EUFOS  
(Европейской ассоциации оториноларингологических обществ),  
Председатель Российского регистра  
диагностики и лечения риносинуситов,  
д.м.н., профессор С. В. Рязанцев*

Острые риносинуситы являются одними из наиболее часто встречающихся заболеваний не только в оториноларингологии, но и среди терапевтов, педиатров и врачей общей практики. Считается, что риносинуситы в странах Европы ежегодно возникают у каждого седьмого человека. В США регистрируется 31 млн. случаев риносинусита в год, а в России — свыше 10 млн. случаев в год.

К сожалению, в Российской Федерации до сих пор не создан единый медико-экономический стандарт лечения риносинусита. Но я как член комиссии по стандартизации в оториноларингологии свидетельствую, что работа над этим стандартом очень близка к завершению.

В настоящее время в России имеется множество региональных и муниципальных стандартов лечения риносинуситов, рекомендаций различных профессиональных сообществ, во многом противоречащих друг другу.

В 2007 г. были приняты рекомендации Европейского общества ринологов по тактике лечения острых риносинуситов — EPOS. Во многом они не соответствовали традиционным российским представлениям о лечении острых риносинуситов: полностью отрицалась роль вазоконстрикторов и муколитиков, исключалась пункция верхнечелюстной пазухи, вместо традиционной рентгенографии в директивном порядке предписывалась компьютерная томография (что в случае острого синусита неизменно приводило к гипердиагностике) и многое другое.

На 24-м Конгрессе Европейского общества ринологов в Тулузе (17 - 21 июня 2012 г.) была принята новая редакция EPOSa, во многом исправившая указанные выше недостатки, но все равно сохранившая выраженный уклон в сторону кортикостероидной терапии и антибиотикотерапии.

Поэтому очень большой интерес представляют публикуемые сейчас американские рекомендации по лечению острых риносинуситов. Впервые они были представлены на обсуждение в марте 2012 г., и благодаря оперативным действиям редакции нашего журнала, которая приобрела права на издание и осу-

ществила перевод на русский язык, вы можете ознакомиться с данными рекомендациями всего лишь через полгода с момента их выхода.

В создании рекомендаций принимали участие ведущие специалисты, чьи работы давно уже стали классикой соответствующих разделов.

Каждое положение, вынесенное в рекомендации имеет солидную доказательную базу, опирающуюся на многочисленные объективные плацебо-контролируемые исследования.

Конечно же, данный документ, насчитывающий более 100 страниц, на первый взгляд довольно тяжел для понимания. Но это — первоисточник, позволяющий читателю достаточно глубоко проанализировать ту или иную рекомендацию, понять логику ее включения в документ, оценить степень достоверности приводимых результатов.

За этим, несомненно, последует обсуждение, критика данных рекомендаций, сравнение с уже имеющимися европейскими стандартами и российским опытом. Но все это будет возможно только благодаря данной публикации.

Я умышленно не буду навязывать читателям собственного отношения к данному документу. Основное преимущество знакомства с первоисточником — это возможность самостоятельного восприятия, принятия или непринятия тех или иных положений, сравнения с собственным опытом лечения синуситов.

Однако хочется отметить, что данные рекомендации были приняты учеными страны, значительно отличающейся от нашей принципами организации здравоохранения, что необходимо учитывать. Следует помнить, что данные рекомендации носят для нас в первую очередь информационный, ознакомительный характер. Только после обсуждения в профессиональных сообществах некоторые положения данного документа будут включены в официальные российские стандарты лечения синуситов. Тем не менее знакомство с высокопрофессиональным, объективным, документальным объемом информации наших американских коллег является значимой вехой в дальнейшем развитии отечественной медицины.

## Рекомендации по лечению острого бактериального риносинусита: взгляд микробиолога

С. В. Сидоренко,

Научно-исследовательский институт детских инфекций

Публикация авторитетными профессиональными организациями рекомендаций по лечению отдельных нозологических форм всегда вызывает значительный интерес широкой медицинской общественности, в полной мере это относится и к рекомендациям по лечению острого риносинусита, опубликованным Американским обществом по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America – IDSA) [1]. Внимание IDSA к, казалось бы, узкой оториноларингологической проблеме объясняется тем, что, несмотря на преимущественно вирусную этиологию этого процесса, риносинусит относится к одним из наиболее распространенных показаний для назначения антибиотиков. Формирование разумной политики применения антибиотиков, ограничение их избыточного и необоснованного назначения, сдерживание распространения резистентности являются приоритетами в деятельности IDSA.

Разработанные IDSA рекомендации предназначены, в первую очередь, для врачей первичного звена: врачей общей практики, педиатров, терапевтов, оториноларингологов, сталкивающихся с острыми инфекциями, проблемы лечения хронического риносинусита не рассматриваются. Рекомендации основаны на формулировке и обосновании ответов на 18 практически важных вопросов, 14 из которых непосредственно касаются микробиологических проблем и выбора антибактериальной терапии. Следует также отметить, что, учитывая элементы общности в этиологии и патогенезе между острым риносинуситом и острым средним отитом, некоторые из рекомендаций по лечению риносинусита можно с определенной долей осторожности экстраполировать на лечение острого отита.

Обоснование рекомендаций по лечению острого риносинусита существенно осложняется рядом факторов. Во-первых, применение принципов доказательной медицины для выбора наиболее эффективного препарата далеко не всегда возможно из-за особенностей дизайна большинства контролируемых клинических исследований.

Если целесообразность применения антибиотиков при остром синусите (как и при остром отите) обоснована результатами плацебо-контролируемых исследований, то доказательная база для выбора конкретного антибиотика из всего перечня доступных препаратов практически отсутствует. Поскольку дизайн подавляющего большинства сравнительных

исследований направлен на подтверждение гипотезы «noninferiority», то есть на демонстрацию того, что один препарат не хуже другого, то значение таких исследований для повседневной клинической практики ограничено. Кроме того, результаты контролируемых исследований могут быть использованы для обоснования эмпирической терапии лишь при условии постоянного уровня распространения антибактериальной резистентности. Однако уровень антибактериальной резистентности среди основных респираторных патогенов в последние годы существенно возрастает.

Во-вторых, поскольку методы быстрой дифференцировки эпизодов синусита бактериальной и вирусной этиологии отсутствуют, все рекомендации по применению антибиотиков касаются предположительно бактериального синусита. На фоне высокой частоты спонтанного выздоровления при синусите существующие клинические критерии не позволяют выделить пациентов, реально нуждающихся в назначении антибиотиков. Предлагаемые IDSA клинические критерии диагноза бактериального риносинусита характеризуются невысокой прогностической значимостью и недостаточно валидированы относительно результатов выделения патогенных бактерий из материала, полученного при пункции синуса. При использовании клинических критериев диагностики бактериального синусита для получения эффекта у одного взрослого пациента антибиотики должны получить 13 человек, а у одного ребенка – пять человек.

Несмотря на недостатки клинических критериев диагноза острого риносинусита, IDSA рекомендует начинать эмпирическую антибактериальную терапию сразу же после их выявления. В качестве средства первой линии эмпирической терапии рекомендуется амоксициллин/клавуланат. В отличие от некоторых более ранних рекомендаций по лечению синусита ни незащищенные аминопенициллины, ни пероральные цефалоспорины не рассматриваются как препараты выбора. В качестве основных аргументов в пользу использования амоксициллина/клавуланата как препарата первой линии приводят данные об увеличении роли *H. influenzae* в этиологии респираторных инфекций на фоне массового применения конъюгированных антипневмококковых вакцин у детей в США, а также о росте частоты продукции этими бактериями  $\beta$ -лактамаз (до 42%) [2]. Интересно отметить, что данные о повышении роли *H. influenzae*

в «поствакцинальный» период получены при остром среднем отите и экстраполированы на острый риносинусит. В то же время сила рекомендаций и качество доказательств в пользу применения амоксициллина/клавуланата как препарата первой линии у взрослых оценены экспертами IDSA как слабые из-за отсутствия у взрослых данных о неудачах лечения амоксициллином. У детей неудачи лечения амоксициллином, связанные с продукцией *H. influenzae*  $\beta$ -лактамаз, хорошо документированы. При анализе рекомендаций IDSA закономерно возникает вопрос об их применимости в России. В доступной литературе данных о росте этиологической значимости *H. influenzae* обнаружить не удалось, предпосылок к такому росту в России нет, поскольку массовая антипневмококковая вакцинация детей не проводится. Данные о частоте продукции *H. influenzae*  $\beta$ -лактамаз на уровне 3-5% относятся к 2004 г. [3], имеются также неопубликованные данные о росте этого показателя в Москве до 10% в 2006 г. Таким образом, следует признать, что в настоящее время данных, обосновывающих целесообразность использования амоксициллина/клавуланата как средства первой линии при остром синусите, в России нет. В качестве средства первой линии может использоваться и амоксициллин. Однако вполне очевидна настоятельная необходимость проведения исследования этиологии острого синусита и других инфекций верхних дыхательных путей, а также распространения антибактериальной резистентности среди его возбудителей.

Практически важной является задача выбора доз амоксициллина и амоксициллина/клавуланата для лечения респираторных инфекций. Согласно рекомендациям IDSA, у детей амоксициллин/клавуланат следует применять в дозе по амоксициллину 90 мг/кг/сут, а у взрослых – по 2,0 г 2 раза в день в случае, если частота распространения штаммов *S. pneumoniae*, нечувствительных к пенициллину (МПК  $\geq 4,0$  мкг/мл),  $\geq 10\%$ , при тяжелом течении инфекции (температура тела  $\geq 39$  °С, вероятность гнойных осложнений), посещении детских дошкольных учреждений, возрасте младше 2 или старше 65 лет, недавней госпитализации, антибиотикотерапии в предшествующий месяц. Применение повышенных доз аминопенициллинов также рекомендуется при неудаче терапии стандартными дозами. Прямых клинических данных, подтверждающих большую эффективность повышенных доз амоксициллина при остром синусите, нет, рекомендация основана на фармакодинамических расчетах и симуляции по методу Монте-Карло. Сила данной рекомендации и качество доказательств оцениваются экспертами IDSA как слабые.

Данные о распространении пневмококков с высоким уровнем устойчивости в России неоднородны. В 2007 г. в Москве частота выделения нечувствительных к пенициллину изолятов составила 5% [4], а в 2012 г. в Санкт-Петербурге среди изолятов, выделенных из содержимого среднего уха при остром среднем отите, этот показатель достиг 11% [5]. В других регионах частота устойчивости ниже. Вполне очевидно, что в России рекомендации об использовании по-

вышенных доз амоксициллина или амоксициллина/клавуланата должны основываться на локальных данных о распространении антибактериальной резистентности, при изучении этого явления необходимо стремиться к получению изолятов пневмококков из содержимого параназальных синусов.

Весьма актуален для России вопрос о целесообразности применения при остром синусите и других респираторных инфекциях оральных цефалоспоринов. Наибольшей антипневмококковой активностью из оральных цефалоспоринов обладают цефдинир, цефподоксим и цефуроксим, в России из перечисленных препаратов доступен лишь цефуроксим. Однако даже цефуроксим уступает аминопенициллинам, его применение при респираторных инфекциях, особенно на фоне распространения устойчивости, нецелесообразно. Тем не менее определенную нишу для оральных цефалоспоринов в лечении синусита можно найти. По рекомендациям IDSA, в случае неэффективности препаратов первой линии или наличия гиперчувствительности не I типа к  $\beta$ -лактамам возможно применение комбинации клиндамицина с цефиксимом или цефподоксимом. Оральные цефалоспорины включают в комбинацию в расчете на их высокую активность в отношении *H. influenzae* и других грамотрицательных бактерий. Распространенное в России применение при респираторных инфекциях (в частности, при синусите) цефтибутена (препарата ^ лишнего антипневмококковой активности) в виде монотерапии недостаточно обосновано. Множество дискуссий вызывает роль в лечении респираторных инфекций макролидных антибиотиков. Во многих рекомендациях эти препараты рассматривают как альтернативу  $\beta$ -лактамам при наличии аллергии к последним. Эксперты IDSA не включают макролиды даже в список альтернативных препаратов из-за широкого распространения в Северной Америке среди пневмококков устойчивости к этим антибиотикам (более 30-50%). Устойчивость пневмококков к макролидным антибиотикам в этом регионе опосредуется двумя механизмами, которые встречаются приблизительно с равной частотой: метилированием рРНК и активным выведением препаратов из бактериальной клетки. При резистентности, опосредуемой активным выведением, пневмококки проявляют устойчивость к 14- и 15-членным макролидам, но сохраняют чувствительность к 16-членным и линкозамидам. Последний факт объясняет включение клиндамицина в схему комбинированной терапии второй линии при неудаче первой линии или наличии гиперчувствительности к  $\beta$ -лактамам.

Данные о распространении резистентности к макролидам среди *S. pneumoniae* в России, как и в случае с  $\beta$ -лактамами, гетерогенны. Так, по данным многоцентрового исследования, частота устойчивости к эритромицину в период с 1999 по 2009 г. колебалась в пределах 3-8%. А среди пневмококков, выделенных в Санкт-Петербурге в 2011-2012 гг. из жидкости среднего уха при остром отите у детей, частота устойчивости к эритромицину превышала 20% [5]. Исследование механизмов резистентности респираторных пато-

генов к макролидам в России выявило в отличие от Северной Америки значительное преобладание среди *S. pneumoniae* генов *ermB*, кодирующих метилазы [7]. Однако у *S. pyogenes* распространен М-фенотип, обусловленный активным выведением [8]. Из этих данных следуют практически важные выводы. Если при пневмококковых инфекциях в случае резистентности ни один из макролидов или линкозамидов не будет иметь существенных преимуществ, то при стрептококковых инфекциях в случае устойчивости к 14- и 15-членным макролидам чувствительность к 16-членным макролидам (таким, как джозамицин) и линкозамидам сохраняется. Эти результаты еще раз подтверждают необходимость получения надежных локальных данных о распространении антибактериальной резистентности. Целесообразность использования макролидов для лечения инфекций верхних дыхательных путей сомнительна.

При оценке места макролидов в лечении острого синусита эксперты IDSA не рассматривают актуальную проблему активности этих антибиотиков в отношении *H. influenzae*. В клинике показано, что применение макролидов при остром отите не обеспечивает эрадикацию этого возбудителя. Анализ фармакокинетики и фармакодинамики макролидов свидетельствует о недостаточности концентраций этих антибиотиков в очаге инфекции для проявления химиотерапевтического эффекта. Эти факты позволили экспертам Европейского комитета по оценке антибиотикочувствительности (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) существенно снизить критерии чувствительности *H. influenzae* к макролидам. В результате *H. influenzae* с естественным уровнем чувствительности к макролидам оказываются в промежуточной категории, для которой характерен неопределенный эффект терапии. Признание факта низкой эффективности макролидов при инфекциях, вызванных *H. influenzae*, – важный аргумент в пользу ограничения применения этих антибиотиков при респираторных инфекциях. В качестве возможной альтернативы аминопени-

циллинам при неудаче лечения препаратами первой линии или при тяжелом течении синусита эксперты IDSA рассматривают парентеральные цефалоспорины III поколения (цефтриаксон и цефотаксим), респираторные фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин), а у взрослых – доксициклин. Рекомендация по использованию для лечения синуситов доксициклина в России вряд ли применима из-за высокой частоты устойчивости пневмококков к этому антибиотику. Учитывая данные о низкой частоте устойчивости в России пневмококков и других респираторных патогенов к цефалоспорином III поколения и фторхинолонам, их применение при лечении синуситов в качестве препаратов второго ряда следует признать вполне оправданным.

Ко-тримоксазол в качестве средства лечения острых риносинуситов не рассматривается из-за высокой частоты приобретенной резистентности респираторных патогенов. На территории России среди ведущих возбудителей респираторных инфекций частота устойчивости к ко-тримоксазолу также достаточно высока. Так, среди *S. pneumoniae* частота распространения нечувствительных штаммов варьирует в пределах 30-40% [6], а среди *H. influenzae* – от 20 до 30% [3]. Эти данные обосновывают исключение ко-тримоксазола из перечня средств эмпирической терапии не только острого риносинусита, но и других респираторных инфекций.

В заключение следует отметить, что подход экспертов IDSA к составлению рекомендаций по применению антибиотиков для лечения синусита с учетом локальных данных о распространении антибактериальной резистентности соответствует реалиям сегодняшнего дня. Авторам удалось отобрать из всего многообразия доступных антибиотиков наиболее эффективные, построить логичную и понятную схему их применения в зависимости от клинической ситуации. При внесении незначительных корректив, связанных с локальными особенностями распространения антибактериальной резистентности, рекомендации IDSA могут с успехом применяться в России.

#### Литература

1. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM, Jr.: IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012, 54:e72-e112.
2. Harrison CJ, Woods C, Stout G, Martin B, Selvarangan R: 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, 63:511-519.
3. Филимонова О.Ю., Грудина С.А., Сидоренко С.В.: Антибиотикорезистентность штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных в Москве с 2002 по 2004 г. *Антибиотики и химиотерапия* 2004, 49:14-21.
4. Савинова Т.А., Сидоренко С.В., Буданов С.В., С.А. Г.: Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae*, клиническая значимость результатов. *Антибиотики и химиотерапия* 2010, 45:12-20.
5. Gostev V, Volkova M, Belanov S, Ruleva A, Kcharit S, Syrochkina M, Sidorenko S: Aetiology of acute otitis media and pneumococcal serotypes in children from Saint Petersburg. *Clinical Microbiology and Infection* 2012, 18:225-226.
6. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., «ПеГАС» Гип: Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2010, 12:1-13.
7. Reinert RR, Filimonova OY, Al-Lahham A, Grudinina SA, Ilna EN, Weigel LM, Sidorenko SV: Mechanisms of macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from Russia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52:2260-2262.
8. Сидоренко С.В., Грудина С.А., Филимонова О.Ю., Столярова Л.Г., Т.А. С.: Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия* 2008, 17:1-5.