

# Особенности микробиоты ЛОР-органов и этиотропной антибиотикотерапии при воспалительных заболеваниях и их осложнениях

К.м.н. А.А. Кривоपालов<sup>1</sup>, профессор С.В. Рязанцев<sup>1</sup>, П.А. Шамкина<sup>1</sup>, С.В. Шервашидзе<sup>1</sup>, профессор А.Ю. Щербук<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

В связи с высокой устойчивостью микроорганизмов — возбудителей инфекционных заболеваний ЛОР-органов к наиболее часто используемым в амбулаторной и госпитальной клинической практике антибактериальным препаратам изучение особенностей микробиоты пациентов с отогенными и риносинусогенными гнойно-воспалительными внутричерепными осложнениями является актуальным для улучшения результатов лечения на всех этапах оказания медицинской помощи. Авторами был проведен ретроспективный анализ 303 историй болезни пациентов с отогенными и риносинусогенными гнойно-воспалительными внутричерепными осложнениями и сепсисом, находившихся на лечении в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга, Красноярска, Иркутска, Курска, Челябинска в 2000–2014 гг. На основании результатов культуральных исследований авторы показали, что при проведении эмпирической антибактериальной терапии в стартовую схему лечения целесообразно включать карбапенемы (меропенем, эртапенем, имипенем, дорипенем, имипенем/циластатин) или респираторные фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин (Леволет® R)) в сочетании с амикацином и метронидазолом. Авторами даны рекомендации по проведению этиотропной антибактериальной терапии данных нозологий.

**Ключевые слова:** ЛОР-органы, внутричерепные осложнения, антибактериальная терапия, фторхинолоны, левофлоксацин.  
**Для цитирования:** Кривоपालов А.А., Рязанцев С.В., Шамкина П.А. и др. Особенности микробиоты ЛОР-органов и этиотропной антибиотикотерапии при воспалительных заболеваниях и их осложнениях // PMЖ. 2018. № 3(II). С. 82–86.

## ABSTRACT

Features of the microbiota of ENT organs and etiotropic antibiotic therapy of inflammatory diseases and their complications Krivopalov A.A.<sup>1</sup>, Ryazantsev S.V.<sup>1</sup>, Shamkina P.A.<sup>1</sup>, Shervashidze S.V.<sup>1</sup>, Scherbuk A.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg scientific research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech

<sup>2</sup> St. Petersburg State University

In connection with the high resistance of microorganisms — pathogens of infectious diseases of the ENT organs to the antibacterial drugs most often used in outpatient and hospital clinical practice, it is important to study of the microbiota of patients with otogenic and rhinosinusogenic pyoinflammatory intracranial complications for improving the results of treatment at all stages of medical care. The authors conducted a retrospective analysis of 303 histories of patients with otogenous and rhinosinusogenic pyoinflammatory intracranial complications (PIC) and sepsis, who were treated in multi-profile hospitals in St. Petersburg, Krasnoyarsk, Irkutsk, Kursk, Chelyabinsk for the period 2000-2014. Based on the results of culture studies, the authors have shown that when carrying out empirical antibacterial therapy, it is advisable to include carbapenems (meropenem, ertapenem, imipenem, doripenem, imipenem / cilastatin) or respiratory fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin (Levolet® R)) in the initial treatment schedule in combination with amikacin and metronidazole. The authors gave personal recommendations on the conduct of etiotropic antibiotic therapy of these nosologies.

**Key words:** ENT organs, intracranial complications, antibacterial therapy, fluoroquinolones, levofloxacin.

**For citation:** Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Shamkina P.A. et al. Features of the microbiota of ENT organs and etiotropic antibiotic therapy of inflammatory diseases and their complications // RMJ. 2018. № 3(II). P. 82–86.

## ВВЕДЕНИЕ

Острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов в структуре оториноларингологической заболеваемости уверенно занимают лидирующую позицию и составляют 60,9%. По данным Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи, за период с 2009 по 2014 г. в нашей стране произошло увеличение доли воспалительных заболеваний околоносовых пазух на 0,35%, острых и хронических средних гнойных отитов — на 0,13%,

воспалительной патологии глотки и гортани — на 1,31% [1]. Также за указанный период зарегистрирован рост частоты отогенных и риносинусогенных гнойно-септических и внутричерепных осложнений (ВЧО) в структуре пациентов, госпитализируемых в стационар, — на 17,3% и госпитальной летальности при этих заболеваниях — на 4,5% [2].

Высокая устойчивость микроорганизмов — возбудителей инфекционных заболеваний ЛОР-органов к наиболее часто используемым в амбулаторной и госпитальной клинической

практике антибактериальным препаратам обуславливает развитие неблагоприятных исходов лечения пациентов и является предрасполагающим фактором в развитии гнойно-септических и внутричерепных осложнений. В связи с этим изучение особенностей микробиоты пациентов с отогенными и риносинусогенными гнойно-воспалительными ВЧО является актуальным для улучшения результатов лечения на всех этапах оказания медицинской помощи [3–6].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Нами проведен ретроспективный анализ 303 историй болезни пациентов с отогенными и риносинусогенными гнойно-воспалительными ВЧО и сепсисом, находившихся на лечении в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга, Красноярска, Иркутска, Курска, Челябинска в 2000–2014 гг. Среди ЛОР-заболеваний преобладало инфекционное поражение среднего уха — 203 случая (острый средний отит наблюдался у 95 (31,4%) пациентов, хронический — у 108 (35,6%)), у 14 (3,7%) пациентов имел место билатеральный воспалительный процесс. Инфекционное поражение околоносовых пазух (ОНП) во всех случаях имело множественный характер: в виде полисинусита у 83 (27,3%) пациентов, в виде пансинусита — у 39 (12,9%). При этом острое течение гнойно-воспалительного процесса наблюдалось в 80 (26,4%) случаях, хроническое — в 42 (13,9%). Сочетание гнойной инфекции среднего уха и ОНП было выявлено у 26 (8,6%) больных, острого и хронического процесса различных ЛОР-органов — у 25 (7,2%). Острое гнойное воспаление наружного носа имело место у 7 (2,3%) пациентов и у 3 (0,1%) — оно сопровождало заболевания уха и ОНП.

Менингит отогенной и риносинусогенной этиологии был выявлен у 141 (46,5%) пациента. Сочетание менингита с гнойным поражением вещества и венозных синусов головного мозга (менингоэнцефалит) диагностировано у 162 (53,5%) больных. По отношению к намету мозжечка супратенториальными были 158 ВЧО у 118 пациентов, субтенториальными — 39, смешанными — 35 ВЧО у 15 больных.

Микробный пейзаж очагов инфекции ЛОР-органов, головного мозга, ликвора был представлен полимикробной флорой и включал в себя как условно-патогенные микроорганизмы, так и внутрибольничные абсолютные патогены. По нашим данным, условно-патогенная флора составила 71,0%, внутрибольничная — 29,0%.

Выделенная условно-патогенная флора была преимущественно представлена грамположительными микроорганизмами в 77,4% случаев, а также грамотрицательными энтеробактериями (*Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), составившими 22,6% от общего количества условно-патогенных микроорганизмов.

Наибольшую долю среди условно-патогенной микрофлоры составил *Staphylococcus epidermidis* (26,0%), на втором месте оказались *Enterococcus* (14,4%), *Staphylococcus haemolyticus* (12,3%), на долю *Staphylococcus aureus* пришлось 8,9%, *Streptococcus pneumoniae* — 6%, *Streptococcus pyogenes* — 3,3%, грамположительных палочек — 3,4%, *Staphylococcus saprophyticus* — 2,0%. Грамотрицательные энтеробактерии (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Enterobacter*, *E. coli*, *K. pneumoniae*) составили 22,6%.

Внутрибольничная микрофлора была представлена грамположительными MRSA (46,15%) и MRSE (11,54%).

Выделенные микроорганизмы отличались высокой устойчивостью к бета-лактамам антибактериальным препаратам (синтетические и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины), которые традиционно широко применяются в госпитальной и амбулаторной клинической практике. Представителями грамотрицательной внутрибольничной микрофлоры в наших исследованиях выступили хорошо знакомая синегнойная палочка, *Pseudomonas aeruginosa* (26,9%) и менее известный, но не менее распространенный *Acinetobacter baumannii* (15,4%).

Результаты изучения чувствительности к антимикробным препаратам различного механизма действия свидетельствуют, что культуры как грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов, представителей условно-патогенной микрофлоры, были высокочувствительны к цефалоспорином IV поколения, ванкомицину, линезолиду, амикацину.

Микроорганизмы, относящиеся к внутрибольничным патогенам и продемонстрировавшие стойкую резистентность ко всем широко применяемым антибактериальным препаратам, были чувствительны к респираторным фторхинолонам, в частности к левофлоксацину, имипенему, меропенему и цефоперазону/сульбактаму.

## РЕКОМЕНДАЦИИ

Таким образом, культуральные исследования показали, что в стартовую схему эмпирической антибактериальной терапии целесообразно включать карбапенемы (меропенем, эртапенем, имипенем, дорипенем, имипенем/циластатин) или респираторные фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) в сочетании с амикацином и метронидазолом.

После верификации возбудителя для проведения этиотропной антибактериальной терапии мы рекомендуем назначать: при выявлении *P. aeruginosa* — продолжение стартовой терапии; при инфицировании метициллин (оксациллин)-чувствительными штаммами стафилококков, а также при *Streptococcus pneumoniae*, *P. mirabilis* — обязательно современные фторхинолоны III поколения (левофлоксацин), если они не были применены изначально в стартовой терапии.

При выделении стафилококков необходимо проводить тестирование на выявление метициллин-резистентных штаммов. При госпитальном инфицировании MRSA, MRSE показано назначение линезолида или ванкомицина. При выявлении госпитальных штаммов *Acinetobacter baumannii* в схему антибактериальной терапии включают цефоперазон/сульбактам. При выявлении энтеробактерий показано назначение цефалоспоринов IV поколения (цефепим), V поколения (цефтаролин) или респираторных фторхинолонов (левофлоксацин), которые также активны в отношении патогенов семейства *Enterobacteriaceae*.

Одним из наиболее зарекомендовавших себя представителей группы респираторных фторхинолонов является левофлоксацин — Леволет® Р (компания Dr. Reddys). Он обладает выраженной активностью против грамположительной и грамотрицательной микрофлоры. Антибактериальный эффект препарата Леволет® Р обеспечивает блок ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV, что приводит к нарушению суперспирализации и сшивки разрывов ДНК бактерий с последующим прекращением ее синтеза [7, 8].

Леволет® Р характеризуется отличными фармакокинетическими свойствами: полной биодоступностью, достаточно длительным периодом полувыведения (6–8 часов, что обеспечивает высокие концентрации препарата в крови), а также хорошим проникновением в ЛОР-органы, легкие, слизистую оболочку бронхов, желчевыводящие пути, кожу, кости и суставы [9].

Применение данного препарата актуально не только в стационаре. Возможность широкого использования этого препарата в амбулаторной практике подтверждается большим количеством клинических исследований.

Так, А.Ю. Овчинников и соавт. в своей работе представили данные об эффективности и безопасности применения препарата Леволет® Р в дозировке 750 мг у пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу острого и обострения хронического бактериального риносинусита. Исследование проводилось на 100 пациентах (56 женщин и 44 мужчины) в возрасте от 20 до 58 лет, распределенных в основную и контрольную группы, по 50 человек в каждой. Основная группа в качестве лечения получала левофлоксацин (Леволет® Р) по 750 мг (Леволет® Р 500 мг + Леволет® Р 250 мг) 1 р./сут на протяжении 5 дней. Контрольная группа применяла амоксициллина клавуланат 1000 мг 2 р./сут на протяжении 10 дней. В схему лечения обеих групп также входили деконгестанты. С 3-х суток терапии в основной группе определялась положительная динамика клинической симптоматики: улучшение носового дыхания, уменьшение выделений из носа и стекания по задней стенке глотки. Симптомы полностью регрессировали к 5-м суткам терапии, тогда как в контрольной группе регресс симптоматики приходился на 10-е сутки после начала лечения. Важным положительным моментом использования препарата Леволет® Р в дозировке 750 мг стала комплаентность пациентов (использование препарата 1 р./сут в течение 5 дней), которая составила 100% в основной группе. Приверженность лечению пациентов контрольной группы, применявших препарат амоксициллина клавуланат 2 р./сут в течение 10 дней, к окончанию курса терапии составила лишь 32%. Кроме того, микробиологическая активность препарата Леволет® Р была подтверждена четырехкратным уменьшением количества штаммов микроорганизмов по результатам биологического исследования на 5-е сутки лечения. При этом была достигнута полная эрадикация (100%) основных возбудителей острого синусита [10].

Смоленский государственный медицинский университет и Научно-методический центр по мониторингу антибиотикорезистентности Минздрава России провели многоцентровое исследование с целью выявления наиболее важных возбудителей острого риносинусита, которыми явились *S. pneumoniae*, *H. influenzae*,  $\beta$ -гемолитические стрептококки группы А, *S. pyogenes* и *S. aureus*. Кроме того, была определена чувствительность к антибиотикам *S. pneumoniae* и *H. influenzae* как наиболее частых возбудителей воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух (70,8%). Были исследованы три группы препаратов: аминопенициллины (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат), макролиды (кларитромицин, азитромицин) и респираторные фторхинолоны (левофлоксацин). *S. pneumoniae* продемонстрировал 100% чувствительность ко всем препаратам указанных групп. Выявленная активность левофлоксацина также была определена в отношении *H. Influenzae* и тоже составила 100%. Помимо респираторных фторхинолонов высокую активность к этому возбудителю показали ингиби-

торозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат) и современные макролиды (азитромицин) [11].

Высокая эффективность респираторных фторхинолонов (равная, по данным метаанализа, для левофлоксацина 94,0%) была показана для терапии внебольничной пневмонии как в стационаре, так и в амбулаторных условиях [12].

Аллергические реакции при использовании левофлоксацина (Леволет® Р) наблюдаются крайне редко. Хорошая переносимость левофлоксацина оценена в фармакоэпидемиологическом исследовании в США, где определялась частота обращений амбулаторных пациентов за медицинской помощью по поводу нежелательных реакций при использовании фторхинолонов. Число обращений в год на 10 тыс. населения оказалось минимальным при применении ципрофлоксацина — 6,4 (4,5–8,4), максимальным при применении моксифлоксацина — 20,7 (11,9–29,5) [13].




Риск нежелательных реакций может быть снижен путем рационального применения препарата, подбора правильной дозировки и длительности приема. Оптимальное использование левофлоксацина также позволит снизить темпы развития антибиотикорезистентности к препарату [14]. В амбулаторной и госпитальной практике наиболее часто препарат Леволет® Р применяется в дозировках 500 мг и 750 мг (табл. 1, 2).

**Таблица 1.** Дозировки препарата Леволет® Р для взрослых пациентов с нормальной функцией почек

Суточная дозировка	Тип инфекции	Длительность лечения, дней
750 мг	Внутрибольничная пневмония	10–14
	Внебольничная пневмония	5
	Острый бактериальный синусит	5
	Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	5
	Осложненные инфекции мочевыводящих путей (острый пиелонефрит)	5
500 мг	Внебольничная пневмония	10
	Острый бактериальный синусит	10
	Бактериальное обострение хронического бронхита	10
	Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей	7–10
	Хронический бактериальный простатит	10

**Таблица 2.** Дозировки препарата Леволет®Р для пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $\leq 50$  мл/мин)

Суточная дозировка при нормальной почечной функции	Дозировка при нарушении функции почек		
	Клиренс креатинина от 20 до 49 мл/мин	Клиренс креатинина от 10 до 19 мл/мин	Гемодиализ или хронический амбулаторный перитонеальный диализ (CAPD)
750 мг	750 мг каждые 48 часов	Начальная доза 750 мг, затем по 500 мг каждые 48 часов	Начальная доза 750 мг, затем по 500 мг каждые 48 часов
500 мг	Начальная доза 500 мг, затем по 250 мг каждые 24 часа	Начальная доза 500 мг, затем по 250 мг каждые 48 часов	Начальная доза 750 мг, затем по 250 мг каждые 48 часов

ДОЗИРОВКА	АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ	ДНИ
500 мг	    	10
750 мг	    	05

**ТОЧНО. МЕТКО. ПРЯМО В ЦЕЛЬ!**



левофлоксацин  
**ЛЕВОЛЕТ® Р**

При возникновении вопросов обращаться:

ООО «Др. Редди'с Лабораторис», 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1, тел: +7(495)783-29-01

Реклама. Рег. уд. ЛП-003325

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами установлено, что микрофлора как ЛОР-органов, так и внутричерепного пространства, абсцессов мозга и крови по общему пейзажу одинакова, что подтверждает отогенную, риносинусогенную этиологию осложнений. Отмечена высокая резистентность выделенных патогенов к широко используемым в клинической практике антибактериальным препаратам.

При осложненном течении инфекционных заболеваний ЛОР-органов антибактериальная терапия должна строго соответствовать этиологии процесса и практическим рекомендациям, изложенным в настоящей статье.

Результаты качественных клинических исследований демонстрируют высокую эффективность и безопасность препарата Леволет®Р в терапии инфекционных поражений ЛОР-органов в амбулаторно-поликлинических условиях. Благоприятные фармакокинетические показатели препарата делают его применение экономически выгодным при тяжелых инфекциях, обеспечивают комплаентность при использовании в амбулаторной и стационарной практике.

## Литература

1. Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Шербук Ю.А. и др. Эпидемиология ото- и риносинусогенных внутричерепных осложнений в Российской Федерации // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2015. №7. С.31–33 [Janov Ju.K., Krivopalov A.A., Shherbuk Ju.A. i dr. Jepidemiologija oto- i rinosinusogennyh vnutricherepnyh oslozhnenij v Rossijskoj Federacii // Rossijskij nejrohirurgicheskij zhurnal im. prof. A.L. Polenova. 2015. №7. S.31–33 (in Russian)].
2. Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Корнеенков А.А. и др. Современные эпидемиологические особенности ото- и риносинусогенных внутричерепных осложне-

ний // Вестник оториноларингологии. 2015. №6. С.32–37 [Janov Ju.K., Krivopalov A.A., Korneenkov A.A. i dr. Sovremennye jepidemiologicheskie osobennosti oto- i rinosinusogennyh vnutricherepnyh oslozhnenij // Vestnik otorinolaringologii. 2015. №6. S.32–37 (in Russian)].

3. Крюков А. И., Товмасын А.С., Жуховицкий В.Г. Биопленки в этиологии и патогенезе хронического тонзиллита // Вестник оториноларингологии. 2008. №3. С.71–73 [Krjukov A. I., Tovmasjan A.S., Zhuhovickij V.G. Bioplenki v jetiologii i patogeneze hronicheskogo tonsillita // Vestnik otorinolaringologii. 2008. №3. S.71–73 (in Russian)].

4. Андриянова И.В., Вахрушев С.Г., Каширцева И.А., Мицкевич О.Э. Исследование микробиоценоза носоглотки у детей с хроническим аденоидитом // Российская ринология. 2013. №2. С.58–59 [Andrijanova I.V., Vahrushev S.G., Kashirceva I.A., Micevich O.E. Issledovanie mikrobiocenoza nosoglotki u detej s hronicheskim adenoiditom // Rossijskaja rinologija. 2013. №2. S.58–59 (in Russian)].

5. Андриянова И.В., Перьянова О.В. Изучение микробных биопленок с позиции оториноларинголога. Обзор // Российская оториноларингология. 2013. №4. С.139–144 [Andrijanova I.V., Per'janova O.V. Izuchenie mikrobnyh bioplenok s pozicii otorinolaringologa. Obzor // Rossijskaja otorinolaringologija. 2013. №4. S.139–144 (in Russian)].

6. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Шаталов В.А. и др. Клинико-диагностические особенности оториносинусогенных внутричерепных гнойно-воспалительных заболеваний, осложнившихся сепсисом // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2016. Т.175. №6. С.13–19 [Krivopalov A.A., Janov Ju.K., Shatalov V.A. i dr. Kliniko-diagnosticheskie osobennosti otorinosinusogennyh vnutricherepnyh gnojno-vospalitel'nyh zabolevanij, oslozhnivshijsja sepsisom // Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. 2016. T.175. №6. S.13–19 (in Russian)].

7. Корнеев И.А. Применение препарата Леволет Р у пациентов с острым риносинуситом в реальной клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2014. №5. С.28–30 [Korneev I.A. Primenenie preparata Levolet R u pacientov s ostrym rinosinusitom v real'noj klinicheskoj praktike // Jeffektivnaja farmakoterapija. 2014. №5. S.28–30 (in Russian)].

8. Zhang Z.C., Jin F.S., Liu D.M. et al. Safety and efficacy of levofloxacin for the treatment of chronic polyposis rhinosinusitis in European patients // European Journal of Otorhinolaryngology. 2012. Vol. 14(6). P.870–874.

9. Torres A., Liapikou A. Levofloxacin for the treatment of respiratory tract infections // Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2012. Vol. 13 (8). P.1203–1212

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Реклама



сайт для практикующих  
врачей

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

Полные тексты статей по заболеваниям уха, горла и носа в разделе «Оториноларингология».

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

