



УДК 615.331:616.21-002.1-02:616.98-085

ПОПОВИЧ В.І.

Івано-Франківський національний медичний університет

РОЛЬ ПРОБІОТИКІВ В ОПТИМІЗАЦІЇ ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО РИНОСИНУСИТУ

Резюме. Стаття присвячена одному з найпоширеніших лор-захворювань — риносинуситу, зокрема бактеріальної етіології. Наведені основні положення щодо діагностики та лікування цієї патології згідно із сучасними рекомендаціями (EP³OS, редакція 2012 року). Доведено, що антибактеріальна терапія практично всіма групами антибактеріальних препаратів, показаних при гострому бактеріальному риносинуситі, з частотою до 25 % випадків супроводжується розвитком ускладнень, найчастішим із яких є антибіотикоасоційована діарея. Для профілактики та лікування цього ускладнення рекомендується призначення пробіотиків (клас Іb, рівень доказовості А), зокрема Субаліну.

Ключові слова: риносинусит, діагностика, лікування, антибіотики, ускладнення, пробіотики.

Гострі запальні захворювання лор-органів — велика група захворювань, кожне з яких середньостатистична людина переносить кілька разів у житті. Значну частину цієї групи становлять запальні захворювання навколоносових пазух — гострі риносинусити (ГРС), значення яких визначається їх надзвичайною поширеністю, особливо в дитячому віці. Серед 20 найбільш часто встановлюваних діагнозів найпоширенішим є гострий риносинусит, що зустрічається в 25,1 % від загальної кількості [15].

В основі етіології гострих риносинуситів зазвичай лежить вірусна інфекція, особливо за умови масивного вірусного навантаження [2, 5]. У носовій порожнині під впливом вірусів руйнується війчастий епітелій, і, таким чином, починається гострий вірусний риносинусит. Розвивається набряк слизової оболонки, порушуються реологічні властивості назального слизу, що призводить до порушення його евакуації. Прогресуючий набряк слизової оболонки призводить до блокади співусть приносних пазух, чому сприяє наявність анатомічних аномалій порожнини носа. Таким чином, гострий вірусний риносинусит трансформується в гострий післявірусний. Порушуються вентиляція та дренаж приносних пазух, що призводить до подальшого застою секрету, пошкодження епітелію, порушення функції мукоциліарної транспортної системи (МТС) — основного механізму неспецифічної та специфічної резистентності слизової оболонки верхніх дихальних шляхів. Порушення

функції МТС призводить до значного зниження локальної протиінфекційної резистентності, активації бактеріальної флори. У результаті розвивається нагноєння ексудату, що накопичується в пазусі. Таким чином, гострий післявірусний риносинусит трансформується в бактеріальний (інфекційний) риносинусит [1, 2]. Згідно із статистичними даними частота гострого бактеріального риносинуситу становить 5–12 % від числа осіб, які захворіли на гострий риносинусит [3, 8, 10].

Використання тих або інших методів діагностики, залежно від рівня надання медичної допомоги, регламентоване рядом регуляторних документів, зокрема державними стандартами надання медичної допомоги, а також рекомендаціями EP³OS — Європейського меморандуму з лікування риносинуситу та поліпозу носа (остання редакція 2012 року) та клінічними настановами інших країн [6, 12–14]. В основі діагностики лежить клінічна оцінка симптомів, що умовно можна розділити на кілька груп: суб'єктивні (скарги) та об'єктивні прояви, які виявляються при обстеженні пацієнтів.

Важливо! Згідно із сучасними рекомендаціями (EP³OS, редакція 2012 року) ні рентгенографія приносних пазух, ні тим більше СКТ або МРТ, ні діагностична пункція, ні мікробіологічне дослідження не вважаються необхідними для підтвердження діа-

© Попович В.І., 2014

© «Здоров'я дитини», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

гнозу гострого риносинуситу та в рутинній клінічній практиці використання цих методів дослідження не показано [2, 6, 8]. Їх використання рекомендоване в основному в таких випадках:

- рецидивуючий характер перебігу;
- ознаки розвитку ускладнень;
- неефективність емпіричного лікування.

Емпірична лікувальна тактика включає етіологічне лікування, що є оптимальним, усуваючи першопричину захворювання. Гострі вірусні та післявірусні риносинусити не потребують антибактеріальної терапії, тому принципово важливою є діагностика саме бактеріального риносинуситу, оскільки **використання системних антибіотиків для профілактики бактеріальних інфекцій заборонено!** Про розвиток гострого бактеріального риносинуситу (ГБРС) треба думати, якщо:

- перебіг захворювання погіршується після 5-го дня гострого респіраторного захворювання, особливо якщо цьому передувало поліпшення стану;
- симптоми й ознаки РС зберігаються упродовж ≥ 10 днів.

У діагностиці ГБРС важливим є те, що пацієнти відмічають посилення закладеності носа, наявні гнійні виділення з нього та по задній стінці глотки. Для нього характерні біль на обличчі, у проекції пазух, або локальний відображений біль, підвищена температура тіла. Для більш виваженої оцінки показань до етіотропної антибактеріальної терапії важливо визначити ступінь тяжкості перебігу гострого риносинуситу. Характерним є тяжкий ступінь перебігу захворювання — температура вище 38° , виражений головний біль і порушення загального самопочуття. У такому випадку невідкладне призначення антибактеріальної терапії є цілком обґрунтованим.

При обґрунтуванні етіотропної антибактеріальної терапії інфекцій лор-органів принципово важливим є положення про те, що в основі їх виникнення лежить саме бактеріальна інфекція, а основною метою лікування є ерадикація збудника [1, 3, 4]. В ідеальному варіанті вибір антибактеріального засобу повинен базуватися на результатах мікробіологічного дослідження з визначенням чутливості флори до антибактеріальних препаратів. Але суттєвим недоліком такого підходу є довготривале очікування результатів і певні матеріальні витрати. Тому вибір лікарського середника повинен відбуватися емпірично, на основі знань про основні етіологічні чинники бактеріального запалення тієї чи іншої локалізації, а призначення антибактеріального препарату проводиться з урахуванням відомих фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів та ефективності стосовно основних патогенів. Такий підхід має певні переваги, зокрема не потрібно чекати результатів посіву, не втрачається час на прийняття рішення і, таким чином, досягається невідкладний початок антибактеріальної терапії.

Основними збудниками гострого бактеріального риносинуситу вважаються *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*: вони висіваються з пазух при-

близно в 70–75 % хворих. Серед інших збудників називають *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* та ін. Анаеробні бактерії виявляються при РС в 4–11 % випадків, і основними з них є анаеробні стрептококи. Атипові збудники при інфекціях верхніх дихальних шляхів і вуха клінічного значення не мають!

З урахуванням високої чутливості найбільш типових патогенів інфекцій верхніх дихальних шляхів і вуха до β -лактамних антибіотиків (пеніциліни, цефалоспорини) саме вони є препаратами вибору для емпіричного лікування інфекцій лор-органів. Проте β -лактамні антибіотики «беззахисні» перед руйнуючою дією β -лактамаз, що продукуються 2–38 % штамів *H. influenzae*, 70–90 % — *M. catarrhalis*, 90 % — *St. aureus*, 17–100 % штамів ентеробактерій. Тому препаратами вибору для емпіричної антибіотикотерапії ГБРС є інгібіторозахищені пеніциліни — амоксицилін/клавуланат. Клавуланова кислота, що входить до їх складу, конкурентно інгібує β -лактамази, утворює з ферментом стійкі комплекси та таким чином запобігає руйнуванню антибіотика [1, 6, 12].

Іншим варіантом лікування є цефалоспорини. Існує IV покоління цефалоспоринів, кожне з яких має свої недоліки та переваги щодо впливу на різноманітну мікрофлору, що регламентує використання даних препаратів як стартових протимікробних засобів емпіричної антибіотикотерапії. Цефалоспорини I покоління менш активні щодо грамнегативної, а III покоління — грампозитивної мікрофлори, що обмежує використання даних препаратів як стартових протимікробних засобів емпіричної антибіотикотерапії інфекцій лор-органів. Збалансований вплив на найбільш типові патогени гострого бактеріального риносинуситу мають цефалоспорини II покоління. Згідно з численними дослідженнями клінічна ефективність інгібіторозахищених амінопеніцилінів і цефалоспоринів практично не відрізняється, тому відповідно до наказу МОЗ України № 181 від 24.03.2009 р. пероральними препаратами вибору для лікування бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів є амоксицилін/клавуланат, а альтернативними препаратами — цефалоспорини II покоління. Європейське керівництво з лікування риносинуситів (EP³OS) у редакції 2012 року також рекомендує використання вказаних антибактеріальних препаратів для лікування гострого бактеріального риносинуситу з найвищим рівнем доказовості: рівень Ia, ступінь доказовості A.

Отже, при лікуванні ГБРС амоксицилін/клавуланат і цефутоксим відповідають основним вимогам до антибактеріальної терапії інфекцій лор-органів. Однак при наявності алергії на β -лактамні антибіотики, попередньому прийомі β -лактамів упродовж останніх 3 місяців, а також при високому ризику розвитку антибіотикоасоційованої діареї використання препаратів цього класу не показано. У таких випадках застосовують макроліди. Азитроміцин має майже аналогічний спектр антибактеріальної активності щодо типових патогенів для гострих

інфекцій верхніх дихальних шляхів, тому вважається альтернативним β-лактамам препаратом.

Оцінку клінічного ефекту антибактеріальної терапії слід проводити протягом 48 год. Якщо обраний препарат ефективний, його слід призначати на повний курс. За відсутності ефекту від призначеної антибактеріальної терапії необхідно з'ясувати можливу причину ефекту ослаблення. Найчастішою причиною є порушення всмоктування в шлунково-кишковому тракті внаслідок розвитку антибіотикоасоційованої діареї. Частота розвитку антибіотикоасоційованої діареї становить 10–25 % при призначенні амоксициліну/клавуланату, 15–20 % — цефалоспоринов (зокрема, цефіксиму), 2–10 % — макролідів, тобто основних груп антибактеріальних препаратів, тобто основних груп антибактеріальних препаратів, показаних для емпіричної етіотропної терапії гострого бактеріального риносинуситу.

У зв'язку з виникненням вищезазначеної проблеми на сьогодні застосування антибіотиків рекомендується поєднувати із пробіотичними препаратами для профілактики небажаних наслідків прийому антибактеріальних засобів. Відповідно до практичних рекомендацій Всесвітньої гастроентерологічної організації ефективність застосування пробіотиків у лікуванні та профілактиці антибіотикоасоційованої діареї підтверджена багатьма дослідженнями і має рівень доказовості А [11].

Серед досить великої групи лікарських засобів і харчових добавок особливу увагу привертає препарат Субалін, створений на основі живих бактерій *Bacillus subtilis* [9]. Унікальність препарату обумовлена модифікованим штамом мікрорганізму, здатним самостійно виробляти альфа-2-інтерферон, що ідентичний лейкоцитарному людському. Лікувальна дія препарату визначається здатністю бацил пригнічувати ріст патогенної та умовно-патогенної флори, створюючи таким чином сприятливі умови для росту представників нормальної флори (біфідобактерії, лактобацили, кишкова паличка). Саме завдяки цьому Субалін сприяє нормалізації якісного та кількісного складу мікрофлори кишечника. Таким чином він відновлює рівновагу та попереджає прояви дисбактеріозу. Субалін рекомендується, по-перше, як засіб профілактики дисбактеріозу, що часто виникає на тлі прийому антибіотиків. По-друге, інтерферон, що виробляє *B. subtilis* в організмі людини, проявляє антибактеріальну дію, тобто надає синергічний щодо антибактеріальної терапії ефект. У поєднанні з противірусною й імунотулюючою дією це дозволяє досягти високої клінічної ефективності, максимальної ерадикації збудників інфекцій верхніх дихальних шляхів, що запобігає подальшим рецидивам. Крім того, безпосередньо сама мікрофлора, відновленню якої сприяє Субалін, бере участь у процесах нормалізації місцевого імунітету. Дозування препарату: дітям до 12 років — по 1 дозі 2 рази на день, дорослим і дітям старше 12 років — по 1 капсулі 2 рази на день протягом курсу антибактеріальної терапії, але не більше 20 днів.

Діагноз рецидивуючого синуситу ставлять при наявності 4 або більше епізодів синуситу на рік при тривалості кожного епізоду більше 7 днів із повним одужанням між епізодами та відсутніми симптомами хронічного риносинуситу. При обґрунтуванні профілактичних заходів принципово важливим є положення про те, що провідним етіологічним чинником розвитку рецидиву є неоптимальне антимікробне лікування попередніх епізодів синуситу або ж агресивна мікрофлора, яка не піддається традиційному антимікробному лікуванню та легко активізується внаслідок повторного вірусного інфікування на фоні локального гіпоімунного синдрому. Як відомо, важливою ланкою імунної системи, що бере активну участь у реалізації локального імунітету, є лімфоїдна тканина, асоційована із слизовою оболонкою, у тому числі шлунково-кишкового тракту. При розвитку дисбактеріозу кишечника порушення складних механізмів імунних реакцій у результаті призводить до розвитку локального гіпоімунного синдрому верхніх дихальних шляхів [11]. На його фоні повторне вірусне інфікування трансформує персистентне носійство резистентних і стійких до лікування патогенів у вірусіндукований бактеріальний риносинусит.

Серед великої кількості факторів, що сприяють формуванню дисбактеріозу, слід виділити соматичні захворювання (патологія кишечника, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, печінки та підшлункової залози, атрофічний гастрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, стани після резекції шлунка), інфекційні хвороби, цукровий діабет, нераціональне харчування, медикаментозний вплив (антибіотики, НПВП, сульфаніламід, наркотичні, місцевоанестезуючі, адсорбуючі та інші лікарські засоби, що можуть змінювати моторику кишечника, порушувати утворення муцину). Пацієнти з наявністю вказаних факторів становлять групу підвищеного ризику з респіраторних вірусних інфекцій і тому потребують проведення ряду профілактичних заходів, зокрема призначення пробіотиків [7, 9]. Профілактичне призначення вказаних препаратів показало високу ефективність за результатами ряду багатоцентрових клінічних досліджень, тому основне Європейське керівництво з лікування риносинуситів (EP³OS; редакція 2012 року) рекомендує використання пробіотиків для профілактики риносинуситів із найвищим рівнем доказовості: клас Ib, рівень доказовості А [12].

Завдяки всім своїм властивостям пробіотик Субалін сприяє нормалізації мікрофлори, попередженню та корекції дисбіозу, у тому числі й на тлі прийому антибактеріальних препаратів, зниженню рівня ендогенної інтоксикації, а також підвищує опірність організму до вірусних інфекцій. Тому Субалін показаний для профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій, особливо в дітей із рецидивуючими інфекціями верхніх дихальних шляхів. Дозування: дітям до 12 років — по 1 дозі 2 рази на день, дорослим і дітям старше 12 років — по 1 капсулі 2 рази на добу за 30–40 хвилин перед їжею, до 20 днів.

Висновки

Підсумовуючи, можна сказати, що емпіричне застосування антибактеріальних препаратів дозволяє ефективно проводити лікування гострих бактеріальних риносинуситів. Однак антибактеріальна терапія практично всіма групами антибактеріальних препаратів, показаних при гострому бактеріальному риносинуситі, з частотою до 25 % випадків супроводжується розвитком ускладнень, найчастішим із яких є антибіотикоасоційована діарея, що значно знижує ефективність лікування. У зв'язку з цим для профілактики та лікування вказаних ускладнень рекомендується призначення пробіотиків. Субалін сприяє нормалізації якісного та кількісного складу мікрофлори кишечника, попереджає прояви дисбактеріозу та рекомендується як засіб профілактики дисбактеріозу, що виникає на тлі прийому антибіотиків. Крім цього, інтерферон, який виробляє *V.subtilis* в організмі, проявляє антиінфекційну (антибактеріальну та противірусну) дію, що сприяє підвищенню ефективності етіотропної терапії, забезпечуючи ерадикацію патогенів. Завдяки властивостям пробіотиків, і зокрема Субаліну, попереджати та коригувати дисбіоз у пацієнтів із наявністю факторів ризику його виникнення і таким чином підвищувати опірність організму до вірусних інфекцій, основне Європейське керівництво з лікування риносинуситів — EP³OS (редакція 2012 року) рекомендує використання вказаних препаратів для профілактики гострих риносинуситів із найвищим рівнем доказовості: клас Ib, рівень доказовості A. Така методологія є універсальною та прийнятною як для спеціалістів-оториноларингологів, так і для спеціалістів загальної практики — сімейної медицини, педіатрів.

Список літератури

1. Гострий бактеріальний риносинусит у дітей і дорослих. Рекомендації Американського товариства інфекційних захворювань (квітень 2012 р.) / Рациональная фармакотерапия. — 2014. — № 1(30). — С. 66–70.

2. Метод неінвазивного лікування гострих риносинуситів: Методичні рекомендації / Попович В.І., Дудій П.Ф., Оришак Д.Т. та ін. — К., 2014. — 26 с.

3. Попович В.І. Вибір тактики фармакотерапії гострого риносинуситу: клінічні варіанти // Здоров'я України. — 2014. — № 3. — С. 39–40.

4. Попович В.І., Кошель І.В., Дудій П.Ф. Гострий риносинусит: вибір тактики фармакотерапії залежно від функціонального стану стілець навіколоносових пазух // Ринологія. — 2013. — № 2. — С. 21–30.

5. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях. Наказ МОЗ України № 499 від 16.07.2014 р. // <http://moz.gov.ua/ua/portal/dn>

6. Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим синуситом. Наказ МОЗ України № 181 від 24.03.2009 р. // <http://moz.gov.ua/ua/portal/dn>

7. Псахис І.Б., Маковская Т.Е. Современные возможности и перспективы использования пробиотиков группы самоэлиминирующихся антагонистов в терапии инфекционных заболеваний // Здоровье ребенка. — 2014. — № 4(55). — С. 132–136.

8. Синдромно орієнтована оториноларингологія у загальній лікарській практиці. Рациональна фармакотерапія / За ред. Попович В.І. — К., 2014. — 354 с.

9. Сорокулова І.Б., Рыбалко С.Л., Руденко А.А. Пробиотик субалін — принципиально новый подход к лечению бактериальных и вирусных инфекций. — К., 2013. — 36 с.

10. Сучасні методи діагностики і неінвазивного лікування гострого верхньощелепового риносинуситу: Методичні рекомендації // Попович В.І., Рижик В.М., Дудій П.Ф. та ін. — К., 2009. — 21 с.

11. Шнікула Н.Г., Легеза К.М. Корекція дисбіозу у минулому і сьогодні. Терапевтичні можливості сучасних бацілярних препаратів // Інфекційні хвороби. — 2013. — № 3(73). — С. 93.

12. Fokkens W., Lund V., Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 // *Rhinol. Suppl.* — 2012. — 50. — 329.

13. Klaus Schulten, Dr. Detmar Jobst, Dr. Uwe Popert, Prof. Dr. Joachim. Hilfen für eine gute Medizin // *DEGAM Leitlinien.* — 2008. — www.degam-leitlinien.de

14. Meltzer E.O., Hamilos D.L. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines // *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic.* — 2011 May. — 86(5). — 427–43.

15. Source: MDM. — *Speciality: Otolaryngologists. — Diagnosis: Sinusitis. — Period: 1–3Q 2014.*

Отримано 05.01.15 ■

Попович В.І.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Popovych V.I.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В ОПТИМИЗАЦИИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РИНОСИНУСИТА

ROLE OF PROBIOTICS IN OPTIMIZING THE CAUSAL TREATMENT FOR ACUTE BACTERIAL RHINOSINUSITIS

Резюме. Статья посвящена одному из самых распространенных лор-заболеваний — риносинуситу, в частности бактериальной этиологии. Приведены основные положения относительно диагностики и лечения этой патологии согласно современным рекомендациям (EP³OS, редакция 2012 года). Доказано, что антибактериальная терапия практически всеми группами антибактериальных препаратов, показанных при остром бактериальном риносинусите, с частотой до 25 % случаев сопровождается развитием осложнений, самым частым из которых является антибиотикоассоциированная диарея. Для профилактики и лечения этого осложнения рекомендуется назначение пробиотиков (класс Ib, уровень доказательности A), в частности Субалина.

Summary. The article deals with one of the most common ENT diseases — rhinosinusitis, in particular of bacterial origin. The basic principles of diagnosis and treatment of this disease, according to current recommendations (EP³OS, 2012 edition), are provided. It is proved that antibiotic therapy with almost all groups of antibiotics indicated in acute bacterial rhinosinusitis is associated in up to 25 % of cases by complications, the most common of which is antibiotic-associated diarrhea. For the prevention and treatment of this complication, it is recommended to administer probiotics (class Ib, level of evidence A), in particular Subalimum.

Ключевые слова: риносинусит, диагностика, лечение, антибиотики, осложнения, пробиотики.

Key words: rhinosinusitis, diagnosis, treatment, antibiotics, complications, probiotics.