

М. С. Загурская

## МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПРИ ПУНКЦИОННОМ МЕТОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ СИНУСИТОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Цель:* обосновать выбор антибактериального средства при применении пункционного метода лечения хронических синуситов у ВИЧ-инфицированных пациентов.

*Материал.* Выполнены микробиологические исследования у 108 ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих хронические синуситы. Определен микробиологический спектр возбудителей хронического воспаления околоносовых пазух у ВИЧ-инфицированных лиц, а также чувствительность микроорганизмов к антибактериальным средствам.

*Результаты.* Наиболее часто выявляемыми микроорганизмами у ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих хроническую воспалительную патологию околоносовых пазух, являются грамположительные кокки ( $89,7 \pm 2,9$ ), в том числе стафилококки ( $75,7 \pm 4,1$ ) и стрептококки ( $14,0 \pm 3,3$ ). Верифицированная микрофлора проявила низкую чувствительность к антибиотикам группы пенициллинов (менее 65 % чувствительных штаммов), что ограничивает возможность их применения. Разработан способ лечения хронических синуситов у ВИЧ-инфицированных пациентов, основанный на введении в пазуху этиологически обоснованного лекарственного средства, обладающего пролонгированным действием.

*Вывод.* Выявленные особенности спектра возбудителей и чувствительности микроорганизмов при хронических синуситах у ВИЧ-инфицированных пациентов позволили научно обосновать и разработать способ лечения, основанный на введении в пазуху мази на полиэтиленоксидной основе, содержащей хлорамфеникол и метилурацил.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, хронический синусит, микрофлора, пункционный метод лечения.

M. S. Zagurskaya

## MICROBIOLOGICAL RATIONALE FOR THE CHOICE OF AN ANTIBACTERIAL DRUG IN THE PUNCTURE METHOD OF TREATING CHRONIC SINUSITIS IN HIV-INFECTED PATIENTS

*Purpose:* to substantiate the choice of an antibacterial agent when using the puncture method for the treatment of chronic sinusitis in HIV-infected patients.

*Material.* Microbiological studies were carried out in 108 HIV-infected patients with chronic sinusitis. The microbiological spectrum of pathogens of chronic inflammation of the paranasal sinuses in HIV-infected persons was determined, as well as the sensitivity of microorganisms to antibacterial agents.

*Results.* The most frequently detected microorganisms in HIV-infected patients with chronic inflammatory pathology of the paranasal sinuses are gram-positive cocci ( $89,7 \pm 2,9$ ), including staphylococci ( $75,7 \pm 4,1$ ) and streptococci ( $14,0 \pm 3,3$ ). The verified microflora showed low sensitivity to antibiotics of the penicillin group (less than 65 % of sensitive strains), which limits the possibility of their use. A method for the treatment of chronic sinusitis in HIV-infected patients has been developed, based on the introduction into the sinus of an etiologically substantiated drug with a prolonged action.

*Conclusion.* The revealed features of the spectrum of pathogens and the sensitivity of microorganisms in chronic sinusitis in HIV-infected patients made it possible to scientifically substantiate and develop a treatment method based on the introduction of a polyethylene oxide-based ointment containing chloramphenicol and methyluracil into the sinus.

**Key words:** HIV infection, chronic sinusitis, microflora, puncture method of treatment.

Одним из методов лечения параназальных синуситов, как острых, так и хронических, является пункционный метод. При выполнении пункции околоносовой пазухи применяют раствор антисептика и с потоком жидкости из синуса вымывают находящийся в нем экссудат (гной, слизь). Затем в пазуху вводят лекарственное средство, обладающее антибактериальным действием. Одним из существенных моментов является возможность указанного лекарственного средства задерживаться в околоносовой пазухе и оказывать длительный терапевтический эффект. Кроме этого антибактериальное влияние должно соответствовать спектру возбудителей воспалительного процесса. Спектр микрофлоры, вызывающей острые и хронические синуситы среди иммунокомпетентных лиц, изучен достаточно хорошо и представлен в многочисленных публикациях [1, 3–5, 7–9]. Имеются некоторые сведения о микрофлоре при патологии носа и околоносовых пазух у иммунодепрессивных пациентов. Среди иммунодепрессивных состояний ВИЧ-инфекция занимает особое место. Имеются немногочисленные сведения, что микрофлора, вызывающая хроническое воспаление околоносовых пазух у ВИЧ-инфицированных пациентов, отличается от таковой у иммунокомпетентных лиц [2, 6]. Таким образом, выявление особенностей спектра микрофлоры, вызывающей хронические синуситы у ВИЧ-инфицированных пациентов, а также ее чувствительности к антибактериальным средствам является актуальным. Также для повышения эффективности лечения необходима разработка методов, позволяющих обеспечить продолжительное время воздействия антибактериального средства, введенного в околоносовую пазуху.

**Цель исследования:** обосновать выбор антибактериального средства при применении пункционного метода лечения хронических синуситов у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Задачи исследования:

1. Выявить спектр возбудителей хронических синуситов у ВИЧ-инфицированных пациентов.
2. Определить чувствительность микроорганизмов, вызывающих хронические синуситы у ВИЧ-инфицированных пациентов, к антибактериальным средствам.
3. Разработать способ лечения хронических синуситов у ВИЧ-инфицированных пациентов, основанный на введении в пазуху этиологически обоснованного антибактериального лекарственного средства, обладающего пролонгированным действием.

#### Материалы и методы

Для включения пациентов в исследование разработали два критерия отбора: подтвержденная ВИЧ-инфекция и наличие риногенного хронического синусита. Всего обследовано 107 ВИЧ-инфицированных пациентов. Все они находились на диспансерном учете в учреждении здравоохранения «Городская клиниче-

ская инфекционная больница» города Минска. Обследовано 64 (59,8 %) мужчины и 43 (40,2 %) женщины. Средний возраст обследованных пациентов составил  $32,9 \pm 1,91$  года.

Хроническое воспаление околоносовых пазух диагностировали на основании физикальных данных, результатов оториноларингологического осмотра, а при необходимости дополнительных методов исследования (функциональных, эндоскопических, рентгенологических). Оториноларингологический диагноз выставляли согласно с «Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем» 10 пересмотра (МКБ-10), в соответствии с которым хронический синусит имеет шифр J 32.

При выполнении исследования определили частоту выявления микроорганизмов (число случаев выявления микроорганизмов на 100 выполненных исследований) у ВИЧ-инфицированных пациентов при хронических синуситах. Также оценили чувствительность выявленных микроорганизмов к антибактериальным средствам, определили абсолютное и относительное число чувствительных штаммов. Чувствительность микроорганизмов определили к 23 лекарственным средствам: Cefoxitinum, Chloramphenicol, Ciprofloxacin, Clindamycin, Erytromycin, Fosfomycin, Fusidic acid, Gentamicin, Levofloxacin, Linezolid, Moxifloxacin, Nitrofurantion, Norfloxacin, Oxacillin, Penicillin, Quinupristin/dalfopristin, Rifampicin, Teicoplanin, Tetracycline, Tigecycline, Tobramycin, Trimethoprim/sulfamethoxazole, Vancomycin. Забор биологического материала осуществляли из среднего носового хода в соответствии с инструкцией, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь «Организация микробиологических исследований при внебольничных инфекциях» (№ 082-0811 от 18.11.2011).

#### Результаты и обсуждения

Из 107 выполненных микробиологических исследований монофлору выявили в 78 (72,9 %) случаях. В 20 (18,7 %) случаях верифицировали сочетание микроорганизмов, в том числе в 17 – сочетание 2 видов микроорганизмов, в 3 случаях – сочетание 3 видов микроорганизмов. В 9 (8,4 %) случаях роста микрофлоры не обнаружили. Всего выявили 19 различных видов микроорганизмов. Число случаев выявления и частота выявления микроорганизмов у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим синуситом представлены в таблице 1.

Грамположительные кокки оказались наиболее часто выявляемыми микроорганизмами у ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих хроническую воспалительную патологию околоносовых пазух ( $89,7 \pm 2,9$  случаев на 100 исследований). Стафилококки выявлены с частотой  $75,7 \pm 4,1$ . Если говорить о конкретном виде микроорганизмов, то с наибольшей частотой верифицирован золотистый стафилококк ( $38,3 \pm 4,7$ ).

Таблица 1. Число случаев и частота выявления микроорганизмов у ВИЧ-инфицированных пациентов при хронических синуситах

Микроорганизм	Число случаев выявления	Частота выявления
Staphylococcus epidermidis	24	22,4 ± 4,0
Коагулазонегативный стафилококк	11	10,3 ± 2,9
Staphylococcus hominis	4	3,7 ± 1,8
Staphylococcus capitis	1	0,9 ± 0,9
Все стафилококки	81	75,7 ± 4,1
Streptococcus pneumoniae	4	3,7 ± 1,8
Streptococcus haemolyticus α	9	8,4 ± 2,6
Streptococcus pyogenes	1	0,9 ± 0,9
Streptococcus faecalis	1	0,9 ± 0,9
Все стрептококки	15	14,0 ± 3,3
Все грамположительные кокки	96	89,7 ± 2,9
Escherichia coli	3	2,8 ± 1,6
Haemophilus influenzae	1	0,9 ± 0,9
Klebsiella pneumoniae	1	0,9 ± 0,9
Serratia marcescens	1	0,9 ± 0,9
Enterococcus faecium	1	0,9 ± 0,9
Corynebacterium amycolatum	4	3,7 ± 1,8
Corynebacterium pseudodiphtheriticum	2	1,9 ± 1,3
Sphingomonas paucimobilis	1	0,9 ± 0,9
Cryptococcus laurentii	1	0,9 ± 0,9
Грибы рода Candida	10	9,3 ± 2,8

Эпидермальный стафилококк верифицировали почти в четверти случаев (22,4 ± 4,0), коагулазонегативный стафилококк в 10,3 ± 2,9.

Стрептококки верифицировали 14,0 ± 3,3 случая на 100 исследований. Среди стрептококков с наибольшей частотой выявили Streptococcus haemolyticus α (8,4 ± 2,6). 9 видов микроорганизмов выявили лишь по одному разу. Грибы рода Candida верифицировали почти в каждом десятом исследовании (9,3 ± 2,8).

Как указано выше определили чувствительность микроорганизмов, верифицированных у ВИЧ-инфицированных пациентов при хронических синуситах, определили к 23 лекарственным средствам. В таблице 2 представлено число чувствительных штаммов микроорганизмов к антимикробным средствам.

Верифицированные микроорганизмы оказались низкочувствительны к антибактериальным средствам, группы пенициллинов (менее 65 % чувствительных штаммов). Чувствительность микроорганизмов к клиндамицину (68,8 %), тетрациклину (72,3 %), эритромицину (72,3 %), также низкая, что говорит о нецелесообразности их назначения при лечении хронических синуситов у ВИЧ-инфицированных пациентов. Наибольшую активность в отношении выделенных микроорганизмов проявили рифампицин (91,9 %), линезолид (93,3 %), хлорамфеникол (96,7 %), тобрамицин (95,8 %), моксифлоксацин (98,6 %), тайгециклин (100 %), нитрофуран (100 %).

Таблица 2. Число чувствительных штаммов микроорганизмов к антимикробным средствам

Лекарственное средство	Число исследований	Число чувствительных штаммов	
		Абс.	%
Cefoxitinum	18	16	88,8
Chloramphenicol	30	29	96,7
Ciprofloxacin	76	65	85,5
Clindamycin	106	73	68,8
Erythromycin	105	76	72,3
Fosfomycin	54	49	90,7
Fusidic acid	54	49	90,7
Gentamicin	102	93	91,1
Levofloxacin	75	68	90,6
Linezolid	75	70	93,3
Moxifloxacin	75	74	98,6
Nitrofurantion	76	76	100
Norfloxacin	53	48	90,5
Oxacillin	97	63	65,0
Penicillin	104	23	22,1
Quinupristin/dalfopristin	76	71	93,4
Rifampicin	74	68	91,9
Teicoplanin	54	49	90,7
Tetracycline	76	55	72,3
Tigecycline	23	23	100
Tobramycin	53	51	96,2
Trimethoprim/sulfamethoxazole	76	61	80,2
Vancomycin	107	97	90,7

Пункционный метод лечения при экссудативной форме хронического воспаления околоносовых пазух является общепринятым. Пункция околоносовой пазухи включает два важных этапа. Во-первых, с потоком промывной жидкости (наиболее часто – раствор фурацилина) из пазухи вымывается находящийся в ней экссудат (слизь, гной). Во-вторых, в пазуху вводят лекарственное средство, обладающее антибактериальным эффектом и активное в отношении микроорганизмов, вызывающих хронический синусит. При этом вводимое в синус лекарственное средство должно задерживаться в пазухе и тем самым обладать пролонгированным действием. Кроме того, введенный в пазуху препарат должен способствовать стимуляции регенерации тканей, разрушенных воспалительным процессом. Таким образом, наиболее целесообразно, чтобы вводимое в пазуху лекарственное средство имело комбинированный состав. Таким требованиям соответствует мазь с международным непатентованным наименованием «Хлорамфеникол + диоксометилтетрагидропиримидин». В одном грамме указанной мази содержатся действующие вещества: хлорамфеникол – 7,5 мг, диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил) 40 мг и вспомогательные вещества: макрогол-1500 – 190,5 мг, макрогол-400 – 762 мг. Одним из производителей мази с указанным составом является Борисовский завод медицинских препаратов (г. Борисов, Республика Беларусь), фирменное название «Меколь-Боримед».

Данные, представленные в таблице 1, указывают на высокую чувствительность микроорганизмов, вызывающих хронические синуситы у ВИЧ-инфицированных пациентов, к хлорамфениколу (96,7 % чувствительных штаммов). Спектр антимикробного действия хлорамфеникола соответствует спектру микроорганизмов, вызывающих хронические синуситы у ВИЧ-инфицированных пациентов. Метилурацил, также входящий в состав мази, стимулирует регенерацию тканей, что препятствует грибковой инвазии. Полиэтиленоксидная основа способствует проникновению действующих веществ вглубь слизистой оболочки.

Выявлены следующие преимущества при применении разработанного способа:

- спектр действия хлорамфеникола соответствует спектру микроорганизмов, вызывающих хронические воспалительные заболевания околоносовых пазух у ВИЧ-инфицированных пациентов;
- метилурацил стимулирует регенерацию тканей, что препятствует грибковой инвазии;
- полиэтиленоксидная основа способствует проникновению действующего вещества вглубь слизистой оболочки;
- комбинация веществ, входящих в состав мази, способствует эрадикации возбудителя воспалительного процесса и скорейшему восстановлению поврежденных тканей;
- кроме антимикробного действия имеется выраженный противовоспалительный эффект;
- при выполнении данного способа не происходит нарушения мукоцилиарного клиренса за счет полиэтиленоксидной основы мази, а ее длительный осмотический эффект позволяет уменьшить число пункций верхнечелюстных пазух;
- применение данного способа позволяет значительно сократить показания к применению системных антибиотиков, что имеет существенное экономическое значение, снизить частоту рецидивов хронических синуситов, сократить продолжительность лечения и повысить качество жизни во время лечения.

Введение мази на полиэтиленоксидной основе при выполнении пункции околоносовых пазух при лечении хронических синуситов у ВИЧ-инфицированных пациентов позволяет значительно сократить показания к применению системных антибиотиков, что имеет существенное экономическое значение, снизить частоту рецидивов хронических синуситов, сократить продолжительность лечения и повысить качество жизни во время лечения.

Таким образом, научно обоснован и разработан способ лечения хронических синуситов у ВИЧ-инфицированных пациентов, основанный на введении в пазуху мази на полиэтиленоксидной основе, содержащей хлорамфеникол и метилурацил. Хлорамфеникол обладает высокой активностью в отношении микроорганизмов, вызывающих хронический синусит у ВИЧ-

инфицированных пациентов (96,7 % чувствительных штаммов). Метилурацил, также входящий в состав мази, стимулирует регенерацию тканей, что препятствует грибковой инвазии. Полиэтиленоксидная основа способствует проникновению действующих веществ вглубь слизистой оболочки. Применение данного способа позволяет уменьшить количество пункций верхнечелюстных пазух, снизить частоту рецидивов хронических синуситов у ВИЧ-инфицированных пациентов, сокращает продолжительность лечения.

### Выводы

1. Грамположительные кокки являются наиболее часто выявляемыми микроорганизмами у ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих хроническую воспалительную патологию околоносовых пазух ( $89,7 \pm 2,9$ ), в том числе стафилококки ( $75,7 \pm 4,1$ ) и стрептококки ( $14,0 \pm 3,3$ ).
2. При хронических синуситах у ВИЧ-инфицированных пациентов микрофлора имеет особенности, состоящие в низкой чувствительности к антибиотикам группы пенициллинов (менее 65 % чувствительных штаммов), что ограничивает возможность их применения.
3. Научно обоснован и разработан способ лечения хронических синуситов у ВИЧ-инфицированных пациентов, основанный на введении в пазуху мази на полиэтиленоксидной основе, содержащей хлорамфеникол и метилурацил.

### Литература

1. Бачинская, Е. Н. Антибиотикотерапия инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике: цель должна оправдывать средства / Е. Н. Бачинская // Инфекции и антимикробная терапия. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 18–21.
2. Затолока, П. А. Оценка чувствительности грамположительных кокков и грибов рода *Candida* у ВИЧ-инфицированных пациентов с хронической воспалительной оториноларингологической патологией / П. А. Затолока // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 4. – С. 39–47.
3. Иванова, М. А. Сравнительная характеристика микрофлоры полости носа и околоносовых пазух у пациентов с рецидивирующими воспалительными заболеваниями / М. А. Иванова, Г. З. Пискунов // Российская ринология. – 2007. – № 3. – С. 18–21.
4. Султанова, Д. Д. Микробиологический спектр возбудителей хронических риносинуситов у детей / Д. Д. Султанова, З. Д. Миртаджиева // Молодой ученый. – 2017. – № 16. – С. 81–82.
5. Туровский, А. Б. К вопросу об этиологии и патогенезе хронического синусита // Вестник оториноларингологии. – 2009. – № 5. – С. 205–208.
6. Щемерова, М. С. Особенности антибактериальной терапии хронических риносинуситов у ВИЧ-инфицированных пациентов / М. С. Щемерова, П. А. Затолока // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2012. – № 2. – С. 141–142.
7. *Intracellular residency is frequently associated with recurrent Staphylococcus aureus rhinosinusitis* / I. Plouin-Gaudon [et al.] // Rhinology. – 2006. – Vol. 44, № 4. – P. 249–254.

8. *The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents* / M. R. Jacobs [et al.] // *Antimicrob Chemother.* – 2003. – Vol. 52. – P. 229–236.

9. *The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis* / M. Lim [et al.] // *Rhinology.* – 2008. – Vol. 45, № 2. – P. 144–147.

#### References

1. *Bachinskaya, E. N. Antibiotikoterapiya infekcij dyhatel'nyh putej v ambulatornoj praktike: cel' dolzhna opravdyvat' sredstva* / E. N. Bachinskaya // *Infekcii i antimikrobnaya terapiya.* – 2004. – Т. 6, № 1. – S. 18–21.

2. *Zatoloka, P. A. Ocenka chuvstvitel'nosti grampolozhitel'nyh kokkov i gribov roda Candida u VICH-inficirovannyh pacientov s hronicheskoj vospalitel'noj otorinolaringologicheskoj patologiej* / P. A. Zatoloka // *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa.* – 2013. – № 4. – S. 39–47.

3. *Ivanova, M. A. Sravnitel'naya harakteristika mikroflory polosti nosa i okolonosovyh pazuh u pacientov s recidiviruyushchimi vospalitel'nymi zabolevaniyami* / M. A. Ivanova, G. Z. Piskunov // *Rossijskaya rinologiya.* – 2007. – № 3. – S. 18–21.

4. *Sultanova, D. D. Mikrobiologicheskij spektr vozбудitelej hronicheskikh rinosinusitov u detej* / D. D. Sultanova, Z. D. Mirtadzhieva // *Molodoy uchenyj.* – 2017. – № 16. – S. 81–82.

5. *Turovskij, A. B. K voprosu ob etiologii i patogeneze hronicheskogo sinusita* // *Vestnik otorinolaringologii.* – 2009. – № 5. – S. 205–208.

6. *Shchemerova, M. S. Osobennosti antibakterial'noj terapii hronicheskikh rinosinusitov u VICH-inficirovannyh pacientov* / M. S. Shchemerova, P. A. Zatoloka // *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa.* – 2012. – № 2. – S. 141–142.

7. *Intracellular residency is frequently associated with recurrent Staphylococcus aureus rhinosinusitis* / I. Plouin-Gaudon [et al.] // *Rhinology.* – 2006. – Vol. 44, № 4. – R. 249–254.

8. *The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents* / M. R. Jacobs [et al.] // *Antimicrob Chemother.* – 2003. – Vol. 52. – P. 229–236.

9. *The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis* / M. Lim [et al.] // *Rhinology.* – 2008. – Vol. 45, № 2. – P. 144–147.

Поступила 02.06.2021 г.