



УДК 616.2-002.1-022.7-085:615.331-053.2

АБАТУРОВ А.Е., БОРИСОВА Т.П.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»,  
г. Днепропетровск, Украина

## ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

*Резюме.* В работе представлены данные по выбору и рациональному использованию антибиотиков при лечении острых респираторных заболеваний у детей, вызванных различными этиологически значимыми микроорганизмами.

*Ключевые слова:* дети, инфекция, респираторные заболевания, антибиотики.

На протяжении своего существования человечество находится в постоянной борьбе с инфекциями. Но с началом эры антибиотиков — немногим более 70 лет назад — значимо улучшились наши возможности: в руках человека появилось эффективное и мощное оружие для противоборства с бактериальными патогенами. Значение антибиотиков можно показать на конкретных примерах, особенно понятных нам, врачам-педиатрам: летальность от пневмонии детей до 3 лет до применения антибиотиков составляла 30 %, детей старше 3 лет — 15 %; крупозная пневмония была почти абсолютным смертельным заболеванием, летальность от которого составляла 84,5 %. С применением же антибиотиков появилась возможность практически не допускать смерти детей от внебольничной пневмонии [1]. Паратонзиллярный абсцесс и гнойный шейный лимфаденит в допенициллиновую эру развивались у 13 % госпитализированных детей, в настоящее время практически не встречаются [2].

Появившиеся со времени создания антибиотиков и разработки методов вакцинации надежды на быструю победу человека над инфекциями в последние годы уменьшились. С одной стороны, ежегодно появляются или выявляются новые инфекционные возбудители, с другой — изменяются свойства старых, казалось, хорошо изученных инфекций, которые, однако, вызывают воспалительный процесс, несмотря на применение ранее эффективных и хорошо известных антибактериальных средств.

Формирование пула антибиотикорезистентной бактериальной флоры во многом связывают с не-

рациональностью применения антибиотиков, особенно в детской практике. И в первую очередь это касается использования противомикробных средств у детей с острой респираторной патологией, составляющей почти 90 % случаев педиатрического амбулаторного приема. При этом определено, что из них 30–80 % переносят вирусные инфекции и назначение им антибиотиков проводится при отсутствии показаний [3, 4].

Избыточное применение противомикробных препаратов при вирусной инфекции, с одной стороны, повышает риск формирования устойчивости бактериальной флоры к антибиотикам, с другой — дезориентирует врача: не получив должного лечебного эффекта, врач переходит на резервные препараты, которые также не дают эффекта. Поэтому основной вопрос — показаны ли антибиотики данному больному — положительно решать следует только при доказанной или тяжело протекающей микробной инфекции у детей раннего возраста. И хотя доказать бактериальную природу острых респираторных заболеваний удается редко, разработанные сегодня в педиатрии показания позволяют врачу с высокой вероятностью не только определить данную категорию больных детей, но и очертить круг вероятных возбудителей и их чувствительность к антибиотикам.

К основным критериям, лежащим в основе выбора антибактериальных препаратов у детей, относят

© Абатуров А.Е., Борисова Т.П., 2016

© «Здоровье ребенка», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

активность воспаления, тяжесть течения болезни, предполагаемые бактериальные возбудители инфекции и их чувствительность к антибиотикам, побочные эффекты препаратов, возраст ребенка и переносимость им антибиотика.

Антибактериальная терапия требуется не более 9–10 % детей с респираторной патологией, в основном с отитом, синуситом, стрептококковой ангиной, эпиглоттитом, лимфаденитом, пневмонией, а также при бронхитах, вызываемых микоплазмой и хламидиями [5].

В табл. 1 обозначены основные возбудители острых бактериальных заболеваний органов дыхания у детей, что облегчает выбор препарата, действующего на вероятных возбудителей конкретного заболевания.

В табл. 2 представлены данные о степени чувствительности инфекционных агентов, вызывающих в амбулаторных условиях острые респираторные заболевания у детей, к различным группам антибиотиков.

### Выбор антибактериального препарата и пути его введения

При отсутствии данных о виде возбудителя у конкретного больного назначается общепринятая (для данного заболевания) стартовая эмпирическая терапия. Согласно имеющимся клиническим международным и отечественным протоколам сегодня можно вычислить вероятного возбудителя болезни и его лекарственную чувствительность в данном регионе, учитывая при этом возраст больного ребенка, условия инфицирования (внебольничная или госпитальная инфекция), клинические признаки заболевания. Быстрое наступление эффекта указывает на правильность выбора антибиотика. Препарат 1-го выбора используют в случаях, когда нет оснований думать о лекарственной устойчивости, в первую оче-

редь при внебольничной инфекции. Там, где устойчивость вероятна (внутрибольничная инфекция, предшествующая за 1–3 месяца терапия антибиотиками, дети из детских дошкольных учреждений, интернатов), лечение следует начинать с препаратов 2-го выбора. Средства 3-го выбора (резервные) применяют в случаях выраженной полирезистентности в стационарах.

Сегодня накоплен большой клинический опыт, на основе которого выработаны объективные критерии диагностики бактериальных инфекций и оценки эффективности проводимой терапии. Четко установлено, что антибиотики при бактериальных инфекциях должны быть назначены как можно раньше: именно раннее назначение антибиотиков предупреждает развитие осложнений и обеспечивает благоприятный прогноз. Так, например, при пневмонии антибиотик должен быть назначен не позднее 4 часов с момента постановки диагноза. С этих позиций, если на практике у конкретного больного педиатр не имеет возможности исключить бактериальное заболевание, например отит без отоскопии или пневмонию без рентгеновского исследования, с учетом тяжести состояния больного назначение антибиотика оправданно. Если диагноз не подтвердился, препарат отменяют. Особенно усложняется выбор антибиотика в амбулаторных условиях, когда кроме медицинских проблем необходимо учитывать психологический фактор (комплаентность — готовность родителей выполнить назначенный курс лечения) и социальный фактор (стоимость препарата).

При выборе антимикробных препаратов необходимо учитывать не только характер возбудителя и его чувствительность к антибиотикам, но и факторы пациента. В педиатрии к факторам пациента относят возраст, учет аллергических проявлений, оценку функции почек и печени. Использование у детей некоторых препаратов из-за их токсичности запреще-

Таблица 1. Основные возбудители бактериальных ОРЗ у детей

Заболевание	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> (не типизируемая)	<i>H. influenzae</i> типа b	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> группы A	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>St. aureus</i>	<i>Mycoplasma</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
Отит острый средний	+++	+++		+	+				
Синусит гнойный	+++		+	+++		+++			
Синусит негнойный	+++	+++		+		+			
Тонзиллит острый				+++					
Лимфаденит				+++		+			
Эпиглоттит	++		+++						
Бронхит							+++	+	
Пневмония: 1–6 месяцев	++	+/-	+			+			++
6 месяцев — 5 лет	+++	+/-	+				+	+/-	
6–15 лет	+++			+			++	++	

но: фторхинолонов — до 12 лет, тетрациклинов — до 12 лет. Большой объем внеклеточной жидкости ребенка требует использования больших, по сравнению со взрослыми, доз препаратов в расчете на 1 кг массы тела.

Из-за низкой клубочковой фильтрации, а также незрелости ферментативных систем печени новорожденным вводят меньшие суточные дозы большинства антибиотиков. У больных со сниженной клубочковой фильтрацией дозы препаратов, выводимых в основном почками, снижают путем удлинения интервалов между введениями и/или снижения разовых доз.

При нарушении функции печени не используют антибиотики, которые выводятся из организма в основном с желчью.

Современные антибиотики высокоэффективны даже в режиме монотерапии. Выбор удобной лекарственной формы препарата — одна из ключевых проблем в педиатрии. Увлечение парентеральными препаратами привело в свое время к «инъекционной эпидемии», например, при пневмонии требовалось 50–60 инъекций на курс лечения. Рекомендации о 4, 6 и 8-кратном введении антибиотиков на заре их применения были связаны с использованием низких доз.

Наименее травматичным является оральный путь введения препаратов. Среди оральных препаратов — детские формы (сиропы, суспензии, порошки или гранулы для их приготовления, диспергируемые таблетки). А качественный прорыв в фармакологии антимикробных препаратов для перорального применения наблюдается с момента разработки инновационной лекарственной формы в виде дисперги-

руемых таблеток по технологии Солютаб®. Таблетка Солютаб® состоит из отдельных микросфер, заключенных в наполнитель. Под воздействием любой жидкости таблетка начинает распадаться на микросферы. Микросферы не подвержены воздействию ферментов желудочного сока и начинают раскрываться только в верхних отделах тонкого кишечника, где они становятся проницаемыми, что создает оптимальные условия для максимального всасывания активных веществ. Таким образом, действующее вещество высвобождается в зоне максимального всасывания. Это, в свою очередь, обеспечивает более равномерное и максимально полное всасывание активных компонентов препаратов по сравнению с аналогами. Форма Солютаб® также обеспечивает минимальную остаточную концентрацию действующего вещества в кишечнике, что гарантирует как предсказуемую эффективность, так и благоприятный профиль безопасности вследствие минимального влияния препарата на микрофлору кишечника и минимального раздражающего действия. Антибиотики в форме Солютаб® позволяют выбрать удобный для каждого пациента способ приема (их можно принимать целиком либо растворять в воде с образованием сиропа или суспензии с приятным вкусом) и обеспечивают наиболее высокую биодоступность среди аналогов, выпускающихся в твердой лекарственной форме, они гораздо проще суспензий в приготовлении и хранении.

#### Оценка эффекта и смена препарата

Продолжать лечение стартовым препаратом имеет смысл только при наступлении эффекта, который

**Таблица 2. Чувствительность основных возбудителей бактериальных ОРЗ к наиболее широко применяемым у детей в амбулаторной практике оральным антибиотикам**

Препарат	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> (не типизируемая)	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Феноксиметилпенициллин	+++					
Амоксициллин	+++	+++	+			
Амоксициллин/клавуланат	+++	+++	+++	++		
Цефалексин	+++			++		
Цефуросим аксетил	+++	+++	++	+		
Цефиксим	+	+++	+++			
Цефтибутен	+	+++	+++			
Эритромицин	++		+++	++	+++	+++
Кларитромицин	++	+	+++	++	+++	+++
Рокситромицин	++		+++	++	+++	+++
Азитромицин	++	++	+++	++	+++	+++
Джозамицин	+++	+	+++	++	+++	+++
Мидекамицин	+++	+	+++	++	+++	+++
Спирамицин	+++	+	+++	++	+++	+++

при острых заболеваниях проявляется через 36–48 часов от его начала. Полный эффект — падение температуры ниже 38 °С, улучшение общего состояния, появление аппетита, уменьшение клинических проявлений заболевания. Это указывает на чувствительность возбудителя к препарату и позволяет продолжить его прием. Отсутствие эффекта — сохранение фебрильной температуры при ухудшении состояния и/или нарастании патологических изменений в очаге и общих расстройств (одышки, токсикоза и др.) — требует смены антибиотика.

### Длительность лечения

Длительность терапии должна быть достаточной для подавления жизнедеятельности возбудителя, с тем чтобы его дальнейшую инактивацию и элиминацию из организма осуществили иммунные механизмы. Однако длительность терапии определяется не только непосредственным клиническим эффектом, но и необходимостью эрадикации возбудителя (полного уничтожения). При многих процессах оптимальная длительность лечения установлена экспериментально, с учетом как непосредственного эффекта, так и риска развития клинического и/или бактериологического рецидива, например при пневмонии — 7–10 дней.

Из представленных выше таблиц видно, что аминопенициллины сохраняют высокую чувствительность к основным этиологически значимым возбудителям острых респираторных бактериальных заболеваний у детей в амбулаторных условиях, т.е. к стрептококкам (пневмококки,  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А), гемофильным палочкам. При этом пневмококки, преимущественные микробные возбудители респираторных заболеваний, выявляют 100-процентную чувствительность к аминопенициллину, а нечувствительность других стрептококков к амоксициллину составляет не более 1,2 %. Макролиды, являющиеся альтернативным препаратом в лечении респираторных инфекций, обладают меньшей чувствительностью к указанной флоре; в ряде стран частота устойчивых к макролидам штаммов  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А и пневмококка во многих регионах мира достигает 15–35 % [6–8]. Вместе с тем макролиды весьма эффективны при внутриклеточных инфекциях — хламидофиле и микоплазме. Устойчивость пневмококков к пенициллинам не связана с выработкой лактамазы (она обусловлена потерей пенициллин-связывающих белков), поэтому применение ингибитор-защищенных пенициллинов не повышает эффективности лечения.

Гемофильная палочка, как бескапсульная, так и типа b, чувствительна к амоксициллину, доксициклину, цефалоспорином 2-го и 3-го поколения, всем аминогликозидам. Но она нечувствительна к большинству макролидов, кроме азитромицина, его применение при отитах и синуситах ограничено низкой концентрацией препарата в соответствующих полостях.

В амбулаторной педиатрической практике с учетом преимущественности возбудителей респираторных заболеваний дыхательных путей, согласно рекомендациям ВОЗ [9, 10], препаратами первого выбора являются аминопенициллины.

Сегодня в амбулаторных условиях препаратом первого выбора при лечении бактериальных заболеваний органов дыхания детей является амоксициллин. Макролиды у данной категории больных детей используются при так называемых атипичных инфекциях (микоплазмоз и хламидиоз), а также для лечения коклюшных инфекций у больных с аллергией на пенициллины.

Длительность курса терапии составляет: при отите — до 7 дней, негнойном синусите и бронхите — 7–10 дней, при ангине, обострении хронического тонзиллита — 10 дней, бронхопневмонии — 10–14 дней. Средняя возрастная доза амоксициллина (Флемоксина Солютаб®) — 40 мг/кг/сут в 2 приема. При тяжелом течении инфекции доза препарата Флемоксин Солютаб® увеличивается в 2 раза (до 90 мг/кг/сут в 2 приема).

Изучение эффективности амоксициллина на примере Флемоксина Солютаб® при острых бактериальных инфекциях органов дыхания у детей различного возраста было проведено в клинике профессора В.В. Бережного [12]. На фоне терапии Флемоксином Солютаб® наблюдалась быстрая положительная динамика у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с острым средним отитом: со 2–3-го дня исчезли боль в ухе, температурная реакция, нормализовался сон; на 3-и — 5-е сутки улучшилась отоскопическая картина, которая полностью нормализовалась на 5–6-е сутки.

У детей в возрасте от 7 до 12 лет с катаральным гайморитом, получавших Флемоксин Солютаб®, четко прослеживалась положительная динамика со 2–3-го дня приема препарата: нормализовалась температура, исчезли головные боли, с 3–5-го дня улучшилось носовое дыхание, а к 7–10-му дню риноотоскопическая картина и показатели гемограммы приходили в норму.

У больных в возрасте от 3 до 7 лет с лакунарной ангиной на фоне приема Флемоксина Солютаб® также наблюдалась положительная клиническая динамика: улучшалось общее состояние, нормализовалась температура, со 2–3-го дня исчезали боли в горле при глотании, на 3–5-й день уменьшались подчелюстные лимфоузлы. Через 10 дней в анализах крови и мочи патологических изменений не было выявлено. Авторами была также доказана эффективность использования в течение 7 дней Флемоксина Солютаб® у детей с обострением хронического тонзиллита на фоне перенесенной ОРВИ и в случаях рецидивирующего бронхита у часто болеющих детей в возрасте 2–10 лет с наличием хронических очагов инфекции лор-органов (хронический адено tonsиллит) и требовавших проведения антибактериальной терапии.

Препаратом первого выбора считают амоксициллин в форме диспергируемых таблеток Флемоксин

Солютаб® в лечении различных форм острого среднего отита, синуситов как у детей, так и у взрослых [15, 16]. Подчеркивается, что лекарственная форма амоксициллина — Флемоксин Солютаб® хорошо проникает в ткань миндалин, что определяет высокую эффективность препарата при острых тонзиллофарингитах [2].

С препаратов второго выбора начинают лечение только в случае предшествующей (за последние 2–3 месяца) терапии антибиотиками, а также при внутрибольничной инфекции (у ребенка, заболевшего через 1–3 суток после выписки из стационара). Наиболее часто используемый при этом препарат — амоксициллин/клавуланат (Флемоклав Солютаб®), эффективный как против пневмо- и стрептококков, так и гемофильной палочки и моракселл. Цефалоспорины второго поколения также эффективны как препараты второго выбора.

Средства третьего выбора (резервные, обычно парентеральные) применяют только в случаях полирезистентности, обычно в условиях стационара.

При поражении нижних дыхательных путей (его признаки — тахипноэ или диспноэ, наличие хрипов, укорочение перкуторного звука) важно дифференцировать вирусный бронхит и пневмонию, в подавляющем большинстве случаев — бактериальную.

Таким образом, при амбулаторном лечении детей с острыми бактериальными заболеваниями органов дыхания при выборе антибактериальной терапии согласно как отечественным протоколам, так и рекомендациям ВОЗ, с учетом характера этиологически значимой флоры, ее чувствительности к антибиотикам препаратом первого выбора является амоксициллин. Среди большого количества лекарственных форм препарата вследствие высокой эффективности, безопасности и удобства использования у детей различного возраста особенно широко применяется его диспергируемая форма — Флемоксин Солютаб®.

## Список литературы

1. Doern G.V. Antimicrobial use and the emergence of antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States // *Clin. Inf. Dis.* — 2001. — 33, Suppl. 3. — P. 187-192.
2. Васюнин А.В., Краснова Е.И., Кретьен С.О. Острая стрептококковая инфекция ротоглотки в педиатрической практике: проблема и пути решения // *Лечащий врач.* — 2011. — № 8.

3. Metz-Gercek S., Maieron A., Strau R. et al. Ten years of antibiotic consumption in ambulatory care: Trends in prescribing practice and antibiotic resistance in Austria // *BMC Infectious Diseases.* — 2009. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/61>.

4. Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Глинская Е.В. Выбор антибактериальной терапии при неосложненных формах респираторных бактериальных заболеваний у детей // *Здоровье ребенка.* — 2013. — № 1.

5. Таточенко В.К. Антибиотики в арсенале участкового педиатра для лечения болезней органов дыхания // *Лечащий врач.* — 2009. — № 6.

6. Meropol S.B., Localio A.R., Metlay J.P. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study // *Ann. Fam. Med.* — 2013. — 11(2). — 165-72.

7. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций // *Лечащий врач.* — 2012. — № 4.

8. Козлов Р.С., Гудкова Л.В., Игишева Л.Н., Климова И.И., Куделя Л.М., Луцинина Р.Н., Манеров Ф.К., Пинегина Ю.С., Протасова Т.А., Романенко Н.И., Теплов А.В., Тобышкина О.В., Филиппова Г.М., Хохлова Н.И., Чернявская Г.М. Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии: «Меньше слов, больше дела!». — Новосибирск, 11 декабря 2014 г. // *Лечащий врач.* — 2015. — № 3.

9. Баранов А.А., Богомилский М.Р., Волков И.К., Генне Н.А., Козлов Р.С., Козлова Л.В., Коровина Н.А., Манеров Ф.К., Мизерницкий Ю.Л., Намазова Л.С., Насонова В.А., Самсыгина Г.А., Сергеева Т.В., Спичак Т.В., Страчунский Л.С., Таточенко В.К., Якушин С.Б. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике // *Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии.* — Смоленск: МАКМАХ, 2007, вып. 2.

10. Hersh A.L., Shapiro D.J., Pavia A.T., Shah S.S. Antibiotic Prescribing in Ambulatory Pediatrics in the United States // *Pediatrics.* — 2011 Nov 7.

11. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б., Камаев А.В., Делишенцев А.А. Препараты амоксициллина: как сделать правильный выбор? // *Лечащий врач.* — 2015. — № 4.

12. Березной В.В., Орлюк И.Б., Козачук В.Г., Аносова Л.Г., Гилевич Ю.Л. Опыт применения антибиотика Флемоксин Солютаб в амбулаторном лечении детей с инфекциями лор-органов и бронхолегочной системы // *Здоровье Украины.* — 2003. — № 70.

13. Лучихин Л.А. Лечение воспалительных заболеваний среднего уха // *Лечащий врач.* — 2008. — № 4.

14. Богомилский М.Р. Основные принципы лечения синуситов у детей // *Лечащий врач.* — 2008. — № 1.

15. Garbutt J.M., Goldstein M., Gellman E., Shannon W., Littenberg B.A. randomized, placebo-controlled trial of Antimicrobial treatment for children with clinically Diagnosed Acute Sinusitis // *Pediatrics.* — 2001. — Vol. 107, № 4.

16. Богомилский М.Р. Острое воспаление среднего уха в детском возрасте // *Consilium Medicum. Прил. Педиатрия.* — 2008. — 1. — 80-5.

Получено 10.03.16 ■

Абатуров О.Е., Борисова Т.П.

ДУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпропетровськ, Україна

## ПРИНЦИПИ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ІЗ БАКТЕРІАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ

**Резюме.** У роботі представлені дані про вибір і раціональному використанню антибіотиків при лікуванні гострих респіраторних захворювань у дітей, викликаних різними етіологічно значущими мікроорганізмами.

**Ключові слова:** діти, інфекція, респіраторні захворювання, антибіотики.

Abaturov O.Ye., Borysova T.P.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

## PRINCIPLES OF ANTIBIOTIC THERAPY IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH BACTERIAL INFECTIONS OF THE RESPIRATORY TRACT IN OUTPATIENT SETTINGS

**Summary.** The paper presents the data on the selection and rational use of antibiotics in the treatment of acute respiratory infections in children caused by a variety of etiologically significant microorganisms.

**Key words:** children, infection, respiratory diseases, antibiotics.