

Рациональная антибактериальная терапия острых респираторных инфекций у детей

17-19 марта этого года в г. Трускавце впервые состоялась научно-практическая конференция «Академическая школа педиатрии», организаторами которой выступили Министерство здравоохранения (МЗ) Украины, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Ассоциация педиатров Украины и общественная организация «Международная академия медицинского образования». В этом тематическом номере мы начинаем освещение наиболее интересных докладов, с которыми выступили в рамках данного форума авторитетные отечественные специалисты в области педиатрии. В числе первых публикаций представляем вниманию читателей обзор выступления доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой педиатрии № 1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» Александра Евгеньевича Абатурова. Оно было посвящено такой актуальной во всем мире проблеме, как антибиотикотерапия при острых респираторных инфекциях (ОРИ) у детей.



А.Е. Абатуров

— В настоящее время антибиотики являются одним из наиболее широко применяемых в клинической практике классов лекарственных препаратов. Без применения антибиотиков невозможно было бы излечить множество серьезных инфекций и спасти миллионы человеческих жизней, поэтому главная задача клиницистов сегодня состоит в рациональном применении этих лекарственных средств с обязательным учетом как показаний к их назначению, так и чувствительности к ним основных возбудителей конкретного инфекционного заболевания.

Согласно данным центра медицинской статистики МЗ Украины (2014), в структуре заболеваемости у детей преобладают болезни органов дыхания (66,1%).

При этом в этиологической структуре инфекционных заболеваний органов дыхания у детей (тонзиллофарингитов, риносинуситов, трахеобронхитов, пневмоний) первое место занимают вирусные инфекции (80%).

Как известно, антибиотики не оказывают какого-либо воздействия на вирусы и не предупреждают дальнейшего развития бактериальных осложнений, которые, к сожалению, часто развиваются у детей с ОРВИ. При этом проблема необоснованного назначения антибиотиков детям с респираторными инфекциями вирусной этиологии остро стоит не только в Украине — согласно данным соответствующих исследований, аналогичная ситуация имеет место и в развитых странах мира, таких как Великобритания, Франция, США и др.

Бактерии выступают в роли возбудителей ОРИ примерно у 20% детей, при этом наиболее часто ими становятся *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* (М.С. Савенкова и соавт., 2011). Кроме того, на определенном этапе течения ОРВИ часто развиваются вторичные бактериальные осложнения. Возможные бактериальные поражения дыхательных путей при ОРИ включают такие нозологические формы, как острый тонзиллит, вторичная бактериальная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема легкого, синусит, отит среднего уха, сепсис (С.О. Крамарьов, 2016).

Острые респираторные вирусные и бактериальные инфекции не столь безобидны, как можно подумать. Так, в США грипп и пневмония стабильно входят в число 10 наиболее частых причин смерти детей и взрослых во всех возрастных группах, за исключением лишь младенцев в возрасте до 1 года (MMWR, 2007).

В целом, на современном этапе можно выделить 3 ключевые проблемы течения ОРИ у детей:

- быстрое распространение инфекции;
- затяжной характер течения инфекционно-воспалительных процессов дыхательных путей;
- высокая готовность детского организма к аллергии (частые обструктивно-стенозирующие осложнения).

При назначении антибактериальной терапии в большинстве случаев врачи все еще не рассуждают как инфекционисты, а руководствуются нозологическим подходом — т.е. назначают антибиотики для «лечения тонзиллита», «лечения бронхита» и т.п. Вместе с тем важно понимать, что антибиотики — это средства, прежде всего, для эрадикации патогенных бактерий, и клиническое улучшение состояния («излечение») пациента отнюдь не означает, что она состоялась. Такой сугубо нозологический подход к лечению

пациентов с бактериальными ОРИ и бактериальными осложнениями ОРВИ зачастую приводит к тому, что не соблюдается минимально необходимая для достижения эрадикации продолжительность антибиотикотерапии, и антибактериальные препараты отменяются преждевременно — как правило, сразу после улучшения клинического состояния ребенка. Очень часто родители делают это самостоятельно, без ведома лечащего врача. Необходимо отдавать себе отчет в том, что мы лечим не само инфекционное заболевание, а пациента с этим заболеванием, и антибиотик в этом случае назначается исключительно с целью успешной эрадикации причинно-значимого возбудителя, а значит — длительность антибиотикотерапии никоим образом не зависит от того, насколько хорошо себя чувствует пациент. Быстрое улучшение клинического состояния пациента — это лишь один из критериев правильного выбора врачом эмпирической антибиотикотерапии. Поэтому педиатры должны проводить с родителями информационную работу, разъясняя им, что рекомендованная в каждом конкретном случае длительность антибиотикотерапии необходима для достижения эрадикации патогенов, следовательно, ее ни в коем случае нельзя прерывать при первых признаках улучшения состояния ребенка.

Одной из главных причин повышения риска летального исхода у пациентов с бактериальными респираторными инфекциями, безусловно, является неправильный выбор средства антибактериальной терапии. Чтобы максимально снизить вероятность неверного выбора антибиотика, каждый врач должен использовать стандартный подход к решению этой клинической задачи, т.е. назначать антибиотик не на основании собственных субъективных предпочтений, а в строгом соответствии с действующими клиническими протоколами лечения конкретного заболевания бактериальной этиологии. Клинические руководства и протоколы создаются на основании результатов исследований с высоким уровнем доказательности и, действуя в соответствии с их положениями, врач может быть уверен в получении прогнозируемого эффекта терапии. Например, известно, что в настоящее время наиболее частым возбудителем неосложненной внебольничной пневмонии у детей выступает пневмококк, а препаратом выбора для ее лечения, по данным большинства международных и национальных клинических руководств, является амоксициллин. Тем не менее каждый час в мире от пневмонии погибает 5 детей, поэтому при анализе случаев детской смертности в странах, где нет проблем с доступностью медицинской помощи и антибиотиков, одной из основных причин летальности в педиатрической популяции можно считать неправильный выбор стартовой антибиотикотерапии. Например, в ЕС средний показатель резистентности пневмококка к макролидам в 2011 г. (данные 27 стран) составлял 14,14% (http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/maps_report.aspx), а в США он уже достиг 45% (<http://www.cddep.org/ResistanceMap/bug-drug/SP-ML> <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/8/08-1187-t1.htm>), второй пример — ко-тримоксазол, который показан к применению только при пневмоцистной пневмонии, тем не менее, мы до сих пор сталкиваемся с его ошибочным назначением в качестве стартового антибиотика при неосложненной внебольничной пневмонии у детей.

Что касается Украины, по данным официальной статистики за 2016 г., наиболее часто назначаемыми

антибиотиками в амбулаторной практике педиатра были:

- азитромицин — 20,9%;
- амоксициллина клавуланат — 19,7%;
- амоксициллин — 17,3%;
- цефуроксим — 12,7%;
- цефподоксим — 9,9%;
- цефиксим — 7,5%;
- цефтриаксон — 2,7%;
- фуразидин — 2%;
- ко-тримоксазол — 1,3%.

При рассмотрении данного перечня становится очевидным, что в нашей стране реальные подходы к выбору антибиотиков для лечения бактериальных инфекций у детей не могут рассматриваться как в полной мере соответствующие положениям утвержденных клинических протоколов. Вместе с тем каждый врач должен понимать, что нерациональное использование антибиотиков у детей чревато ухудшением состояния пациента, развитием нежелательных реакций и других патологических процессов, а также селекцией антибиотикорезистентных штаммов патогенных бактерий. Следует отметить, что риск развития антибиотикорезистентности также повышается при частом использовании антибактериальных препаратов, которое, как правило, имеет место у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. Также именно в этой подгруппе детей наиболее часто развиваются серьезные бактериальные осложнения (гнойный средний отит, гнойный риносинусит, пневмония), отмечается хронизация процесса и такие отдаленные последствия, как торможение речевого, психосоциального и физического развития.

Ситуация с нерациональным использованием антибиотикотерапии в мире вызывает обоснованную тревогу экспертов ВОЗ: около 97% людей хотя бы один раз в жизни самостоятельно «назначали» себе антибиотики, чтобы не обращаться к врачам. Установлено, что в случае дальнейшего чрезмерного «увлечения» самолечением антибиотиками смертность, обусловленная последствиями нерациональной антибиотикотерапии, может достигнуть 10 млн человек в мире.

В этом контексте значительный интерес представляют данные экспертизы причин 398 летальных случаев у новорожденных детей, проведенной в ходе исследования под руководством З.Х. Сорокиной (2011). Было установлено, что в 68% случаев смерти детей у них имела место нерациональная антибиотикотерапия. Этот фактор риска встречался чаще недостаточной профилактики гипотермии (60%), применения препаратов с недоказанной эффективностью (41%), несоблюдения стандартов профилактики гипербилирубинемии (33%), отсутствия обоснованных расчетов введенных препаратов (32%), дефектов организации и несоблюдения стандартов первичной медицинской помощи (22,1%), поздней и неадекватной респираторной терапии (22%), некорректной инфузионной терапии (14%). В качестве непосредственных причин летального исхода при нерациональной антибиотикотерапии в данном анализе были установлены неадекватность дозировки и метода введения антибиотиков (41%), несвоевременная смена антибиотика (33%), игнорирование чувствительности микрофлоры (26%), неадекватная и/или поздно начатая антибиотикотерапия (18,6%), несоответствие клиническим рекомендациям (12%).

К сожалению, в педиатрической практике до сих пор имеет место тенденция к назначению лекарственных

средств (в том числе антибактериальных препаратов) в минимальных дозах, обусловленная в первую очередь опасениями в отношении развития побочных эффектов. Однако, действуя таким образом, мы рискуем не получить клинический эффект от применения препарата. Прежде всего это касается антибиотиков, для которых адекватная доза является решающим фактором в достижении эрадикации возбудителей и преодолении барьера резистентности. При лечении очаговых воспалительных процессов бактериальной этиологии (гнояного отита, бактериального риносинусита, пневмонии) целесообразно применение антибактериальных препаратов именно в высоких дозах, при системной бактериемии на первое место выходит высокая кратность введения антибиотиков. При выборе необходимой дозы антибиотика врач должен руководствоваться не указанным в инструкции по медицинскому применению препарата дозовым интервалом (например, для амоксициллина он составляет 20-90 мг/кг массы тела в сутки), а рекомендациями протоколов лечения конкретной патологии. Например, согласно большинству международных рекомендаций, при лечении внебольничной пневмонии у детей эффективная доза амоксициллина будет составлять 40-50 мг/кг массы тела в сутки.

Успех стартовой антибиотикотерапии при ОРИ бактериального происхождения у детей во многом определяется таким фактором, как максимально раннее назначение антибиотика первого ряда — сразу же после установления диагноза. Считается, что при назначении антибиотиков через 48 ч после диагностирования внебольничной пневмонии шансы на успех стартовой терапии снижаются примерно на 50%. Поэтому в реальной клинической практике важно добиться того, чтобы ребенок с внебольничной пневмонией получил амоксициллин уже в течение первого часа после диагностирования данного заболевания. И, как уже было подчеркнуто, критически важно соблюдать рекомендованную длительность курса антибиотикотерапии.

Все эти факторы, от которых зависит конечный успех антибиотикотерапии, в полной мере отражены в программе рационального использования антибиотиков SMART. Первые буквы этой аббревиатуры означают следующие требования:

- **Standart** — соответствие национальным стандартам лечения;
- **Mind** — активность препарата в отношении наиболее часто встречающегося и опасного возбудителя;
- **Adequate** — адекватное дозирование;
- **Resistance** — данные о местной резистентности;
- **Time** — своевременное начало антибактериальной терапии и оптимальная продолжительность курса лечения.

В реальной клинической практике у педиатров нет возможности проводить лабораторное выявление причинно-значимого возбудителя у каждого пациента, поэтому в подавляющем большинстве случаев антибиотикотерапия при бактериальных ОРИ назначается эмпирически. При выборе в пользу назначения

того или иного антибиотика врач руководствуется принятыми национальными протоколами лечения, существующими международными руководствами, а также учитывает рекомендации, высказываемые лидерами мнений, и собственный клинический опыт.

Согласно мировым данным исследований резистентности пневмококка к аминопенициллинам, она остается весьма низкой (<https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>). Поэтому амоксициллин, как и раньше, остается препаратом выбора при проведении стартовой антибиотикотерапии у детей с ОРИ бактериальной этиологии. Это положение содержится практически во всех современных международных рекомендациях по их лечению. Например, в рекомендациях Британского торакального общества по лечению внебольничной пневмонии у детей (2011) амоксициллин рекомендуется в качестве препарата выбора для перорального применения у всех детей. В случае ключевой этиологической роли вирусно-бактериальных ассоциаций препаратом выбора является амоксициллина клавуланат. Что касается макролидов, то, в соответствии с данными рекомендациями, эти препараты следует использовать в качестве антибиотиков выбора в случае подозрения на атипичную этиологию пневмонии (микоплазмы, хламидии). Также эти препараты могут быть включены в лечение детей любого возраста в случае отсутствия клинического ответа на эмпирическую антибиотикотерапию первой линии.

В Украине рекомендации по этиотропному лечению пациентов с возможными бактериальными очагами инфекции регламентируются Приказом МЗ Украины от 19.03.2007 № 128 «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Пульмонология» и Приказом МЗ Украины от 24.03.2009 № 181 «Об утверждении протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Отоларингология». Так, при остром стрептококковом тонзиллофарингите препаратами выбора являются амоксициллин, феноксиметилпенициллин и цефалоспорины I поколения. Амоксициллин или амоксициллина клавуланат выступают в качестве антибиотикотерапии первой линии у детей с острым средним отитом и острым бактериальным риносинуситом (при нетяжелом течении). У детей с нетяжелой внебольничной пневмонией, не имеющих сопутствующих заболеваний и не получавших антибиотикотерапию в течение последних трех месяцев, амоксициллин также является препаратом выбора. Следует отметить, что амоксициллин имеет солидную доказательную базу, убедительно подтверждающую его высокую клиническую эффективность в лечении внебольничной пневмонии. Согласно данным многочисленных клинических исследований (G. Agarwal et al., 2004; T. Hazir et al., 2007, 2008; S. Awasthi et al., 2008; A. Bari et al., 2011; S. Soofi et al., 2012; A.B. Patel et al., 2015), назначение амоксициллина в качестве стартового антибиотика обеспечивает успех лечения у 81,9-95,5% пациентов. Крайне важным обстоятельством является и то, что в настоящее время в Украине отмечается низкий уровень резистентности *S. pneumoniae* — основного возбудителя

бактериальных ОРИ — к амоксициллину и амоксициллина клавуланату. Согласно исследованиям отечественных пульмонологов и педиатров, этот показатель не превышает 10% (Ю.И. Фещенко, 2014; Л.И. Чернышова, 2015). При легком и среднетяжелом течении бактериальных респираторных инфекций амоксициллин целесообразно назначать 2 р/сут, а при тяжелом — 3 р/сут, что обусловлено необходимостью поддержания более стабильной концентрации антибиотика в крови на протяжении суток и снижения риска развития осложнений и рецидивов заболевания.

Что касается лекарственных форм антибактериальных препаратов, используемых в лечении детей, безусловно, предпочтение следует отдавать тем, которые специально предназначены для педиатрической практики, а именно жидкие лекарственные формы, которые обеспечивают необходимое для детей дозирование — в мг на кг.

Широкий ассортимент лекарственных форм и дозировок, наиболее часто применяемых в современной педиатрии антибактериальных препаратов — амоксициллина, амоксициллина клавуланата и азитромицина, — в Украине представляет известная фармацевтическая компания Sandoz, которая недавно вывела на фармрынок Украины две интересные новинки — порошок для оральной суспензии Оспамокс (500 мг/5 мл) и Амоксиклав® 2S (400 мг/5 мл + 57 мг/5 мл). Эти препараты отличает высокое европейское качество, возможность удобного для педиатрической практики 2-кратного приема и, самое главное, необходимая для детей точность дозирования (в мг/кг).

Таким образом, соблюдение принципов рациональной антибиотикотерапии имеет решающее значение для ее успеха. Назначение антибактериального препарата, обладающего доказанной высокой активностью в отношении причинно-значимых возбудителей бактериальных респираторных инфекций, его адекватное дозирование и соблюдение необходимой продолжительности курса лечения позволяют обеспечить эффективную эрадикацию, а значит — клиническое выздоровление пациентов и предупреждение развития рецидивов. В педиатрической практике особое значение также отводится применению антибактериальных препаратов в специально предназначенных для детей лекарственных формах (суспензии), использование которых способствует повышению приверженности пациентов к лечению. Поскольку сегодня в Украине доступен широкий ассортимент высококачественных антибактериальных препаратов, рекомендуемых международными клиническими руководствами и национальными протоколами в качестве терапии первого выбора и альтернативной терапии, отечественные педиатры и семейные врачи имеют в своем распоряжении все необходимые средства для практической реализации концепции рациональной антибиотикотерапии.

4-14-АИГ-РЕЦ-0217

Подготовили **Марина Титомир**
и **Елена Терещенко**

НОВИНИ

Приверженность к лечению напрямую влияет на эффективность эрадикации *H. pylori* у детей

В настоящее время с целью эрадикации *H. pylori* у детей широко применяются такие стратегии, как 10-дневная последовательная терапия или тройная терапия в течение 7-14 дней. Принято стремиться к 90% целевому уровню эффективности эрадикации, однако в реальной педиатрической практике и даже в клинических исследованиях с участием детей этот показатель, к сожалению, оказывается ниже. При этом двумя ключевыми факторами, обуславливающими неэффективность эрадикации, сегодня считаются резистентность *H. pylori* к применяемым противомикробным препаратам и недостаточная приверженность пациентов к соблюдению назначенного режима лечения.

Чтобы оценить влияние приверженности к лечению на эффективность эрадикации *H. pylori* в педиатрической практике, ученые из Бельгии провели когортное клиническое исследование с участием 145 детей (67 девочек и 78 мальчиков) в возрасте 2-17 лет, которые получали антихеликобактерную терапию в период с октября 2011 г. по декабрь

2013 г. Режим эрадикации выбирался на основании данных о чувствительности выделенных штаммов *H. pylori* к противомикробным препаратам: дети, инфицированные чувствительными к кларитромицину и метронидазолу штаммами, получали последовательный режим эрадикации либо 10-дневную тройную терапию, а дети, инфицированные резистентными к указанным препаратам штаммами, — 10-дневную тройную терапию, подобранную с учетом чувствительности *H. pylori* к антибиотикам. Критерием успешности проведенной эрадикации служил отрицательный результат дыхательного уреазного теста с 13С-мочевинной, выполненного не ранее чем через 8 недель после завершения курса лечения. Приверженность к лечению оценивали на основании данных специально разработанного дневника.

Как показал анализ полученных результатов, 118 детей были инфицированы штаммами *H. pylori*, чувствительными к кларитромицину и метронидазолу, 10 детей — штаммами, устойчивыми

к кларитромицину, 17 детей — штаммами, устойчивыми к метронидазолу.

Последовательный режим эрадикации был назначен 44 пациентам, тройная терапия на основе кларитромицина — 84, тройная терапия на основе метронидазола — 17. Данные последующего наблюдения были получены у 130 из 145 участников исследования; успешная эрадикация инфекции *H. pylori* была достигнута у 105 детей.

При анализе данных дневников у 109 детей было выявлено более чем 90% совпадение количества назначенных и реально принятых таблеток; у 8 детей этот показатель находился в пределах 50-90%, а у 11 детей составил менее 50% (у 2 детей из 130 эти данные были недоступны для анализа).

Успешная эрадикация *H. pylori* была достигнута у 89,9% педиатрических пациентов, которые получили как минимум 90% назначенных доз препаратов. В то же время в группе детей с неудовлетворительной приверженностью к лечению частота успешной эрадикации оказалась предсказуемо

низкой — всего 36,6%. Приверженность к лечению выше 90% (и соответственно, более высокая частота успешной эрадикации) статистически достоверно чаще отмечалась у детей, у которых не было выявлено каких-либо хронических сопутствующих заболеваний и не возникло нежелательных явлений в процессе лечения.

Таким образом, результаты данного исследования еще раз подтвердили крайне важное значение приверженности к лечению как фактора, определяющего его успешность. Приверженность к соблюдению назначенного режима антихеликобактерной терапии следует обязательно оценивать и учитывать при определении конечного показателя эффективности того или иного режима эрадикации *H. pylori*, поскольку это позволит улучшить понимание конкретных причин неэффективности терапии.

K. Kotilea et al., *Helicobacter* 2017 Mar 17
[Epub ahead of print]