



ARTICLE INFO

Received: 30th November 2022

Accepted: 10th December 2022

Online: 12nd December 2022

KEY WORDS

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ

¹Изамов Тохир Исломович,

²Омонов Камолиддин Бердиёрович,

³Жабборов Жура Тойирович,

⁴Кенжаева Дилором Тоштемировна

^{1,2,3,4}Термезский филиал Ташкентской медицинской академии.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7428388>

ABSTRACT

По данным Минздрава, болезни органов дыхания (БОД) стабильно занимают первое место в структуре общей заболеваемости детей и подростков. Большую их часть составляют острые инфекционные заболевания. Наиболее часто ими болеют дети раннего возраста, и основная часть смертности от острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) связана с пневмониями у детей первых лет жизни.

По данным Минздрава, болезни органов дыхания (БОД) стабильно занимают первое место в структуре общей заболеваемости детей и подростков. Большую их часть составляют острые инфекционные заболевания. Наиболее часто ими болеют дети раннего возраста, и основная часть смертности от острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) связана с пневмониями у детей первых лет жизни.

ОРВИ – этиологически разнородная группа инфекций со сходными клиническими характеристиками в виде воспаления слизистых оболочек респираторного тракта. Среди них выделяют острые заболевания верхних (ринит, синусит, фарингит, тонзиллит, отит) и нижних (ларингит, трахеит, бронхит, пневмония) дыхательных путей (от англ. upper or low respiratory tract infections) [8, 9]. Важно также различать внебольничные и госпитальные инфекции, т. к. этим

определяется спектр патогенных возбудителей. Чаще всего (95 %) острые респираторные инфекционные заболевания имеют вирусную природу, реже (обычно как осложнение вирусных инфекций) – бактериальную. В ряде случаев они могут быть обусловлены атипичной флорой (микоплазмы, хламидии, легионеллы), пневмоцистами, редко – грибковой. Следует иметь в виду, что практически все методы этиологической диагностики имеют ретроспективный характер. Поэтому при назначении терапии приходится руководствоваться клиническими показаниями и эпидемиологической ситуацией. Для ОРВИ характерна сезонность, более высокая частота в экологически неблагоприятных регионах, в регионах холодного, жёсткого климата, а также у детей раннего возраста в период расширения контактов, с началом посещения детского коллектива. Среди вирусных возбудителей ОРВИ наиболее



частыми являются грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный, корона- и риновирус, ЕСНО- и Коксаки вирусы. Среди бактериальных возбудителей респираторных инфекций в настоящее время лидируют пневмококк и гемофильная палочка (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) [10].

Выздоровление от ОРВИ всегда связано с активацией иммунных реакций и формированием иммунитета к возбудителю. Однако в силу высокого разнообразия этиологических агентов, защиты от ОРВИ в дальнейшем это не обеспечивает. Профилактическая вакцинация имеет ограниченное значение. Профилактика связана в основном с предотвращением контактов в эпидемический сезон, закаливанием, а также применением препаратов интерферона и других средств, повышающих неспецифическую резистентность организма, что в последнее время приобретает всё большую популярность. В соответствии с рекомендациями ВОЗ в клинический диагноз при ОРВИ необходимо включать указание топики инфекционного процесса, этиологии (если возможно), ведущих клинических синдромов, характера и тяжести течения. С учётом всего этого строится и терапия заболевания. Принципы и характер неотложных мероприятий при ОРВИ определяются ведущими синдромами: наличием гипертермии, стеноза гортани, судорог, токсикоза, бронхиальной обструкции, дыхательной недостаточности [7]. Антибактериальная терапия показана

только при ОРВИ, осложнённых бактериальной инфекцией (наличие бактериальных очагов, соответствующих гематологических сдвигов, клинически определяемых: гнойной ангины, синусита, отита, пневмонии или бронхита, обусловленных бактериальной флорой). Одновременное с антибактериальными средствами назначение с профилактической целью противогрибковых препаратов, как правило, нецелесообразно. Лечение ОРВИ желательно проводить в домашних условиях. Госпитализации подлежат лишь больные с тяжёлыми и осложнёнными формами, а также дети из социально-неблагополучных условий и дети раннего возраста при невозможности организации их лечения в домашних условиях. Госпитализировать следует детей с пневмонией, развившейся сразу после выписки из стационара, так как в этом случае их микробная флора часто бывает устойчива к антибиотикам, применяющимся в домашних условиях, а также больных, у которых лечение на дому в течение 2–3 дней не даёт эффекта. Для типичных инфекций нижних дыхательных путей характерно острое начало с выраженной лихорадочной реакцией, интоксикацией, кашлем, характерными физикальными изменениями. Для инфекций, вызванных атипичными возбудителями, характерно подострое малосимптомное начало с нормальной или субфебрильной температурой, отсутствие интоксикации, конъюнктивит (приблизительно в половине случаев), сухой навязчивый коклюшеподобный кашель, обильные



крепитирующие хрипы в лёгких. Возбудителями атипичных внебольничных пневмоний чаще всего являются *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydothila* spp. Этиологическая значимость внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм) в последнее десятилетие возросла до 25–40 %, особенно у детей младенческого и подросткового возраста [7, 10]. Бактериальные осложнения обычно развиваются на 3–5-й день от начала острого респираторновирального заболевания на фоне ещё не угасших катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей.

У ребёнка повышается температура тела до 38–39 °С, изменяется поведение: он возбужден или апатичен, нарушается сон, отказывается от еды, питья, у детей раннего возраста нередко отмечается срыгивание, а иногда и рвота. Нарушение дыхания проявляется в раздувании крыльев носа, втяжении надключичных ямок и межрёберных промежутков, одышке. У детей первых месяцев жизни может появляться пена у рта, цианоз носогубного треугольника. В большинстве случаев отмечается влажный кашель, но он может быть и сухим, навязчивым, болезненным. Дети старшего возраста могут жаловаться на боли в грудной клетке, слабость, усталость, сильное потоотделение по ночам. Все эти симптомы должны настораживать в отношении возможности развития воспалительного процесса в лёгких.

Диагноз пневмонии следует всегда подозревать при лихорадке выше 38 °С в течение 3 суток и более, наличии одышки (более 50–60 в мин – у детей до года, более 40 в мин – у детей старше

года), втяжении уступчивых мест грудной клетки при дыхании (в отсутствие крупа и бронхообструктивного синдрома). При тщательном обследовании отмечается укорочение перкуторного звука над лёгкими или тимпанит, выслушиваются мелкопузырчатые, иногда крепитирующие хрипы на стороне поражения. Эти симптомы с большой долей вероятности свидетельствуют о наличии у ребёнка пневмонии. Выраженное укорочение перкуторного звука, переходящее в тупость, ослабление или отсутствие дыхания над поражёнными участками лёгкого позволяют заподозрить полисегментарную пневмонию с плевральными осложнениями. Пневмония обычно сопровождается выраженными реакциями со стороны крови (лейкоцитоз, сдвиг формулы, ускоренная СОЭ). Следует помнить, что диагноз пневмонии клинико-рентгенологический и потому требует рентгенологического подтверждения. Не осложнённые бактериальной инфекцией ларингиты, трахеиты, бронхиты не требуют антибактериальной терапии! Для профилактики бактериальных осложнений возможно применение (по показаниям) только местных антибактериальных средств, что в какойто мере может снизить потребность в назначении системных антибиотиков (это касается часто болеющих, ослабленных в силу тех или иных причин, иммунокомпromетированных больных и т. п.).

При наличии показаний к системным антибиотикам выбор стартового



препарата проводят эмпирически с учётом вероятной этиологии и лекарственной чувствительности предполагаемого возбудителя. При этом всегда предпочтительна монотерапия пероральным лекарственным препаратом. Правильность выбора антибиотика подтверждается быстрой положительной динамикой клинического состояния. При отсутствии таковой в течение 2 дней решают вопрос о смене антибиотика или используют комбинацию препаратов для расширения антибактериального спектра. В настоящее время в качестве антибактериальных препаратов первого выбора в амбулаторной практике при лечении острых инфекций нижних дыхательных путей используют три группы антибиотиков, так называемые препараты «золотого стандарта»: аминопенициллины, в т. ч. «защищённые», цефалоспорины II–III поколения и макролиды. Все препараты из группы бета-лактамов действуют бактерицидно. Механизм действия этих антибиотиков заключается в их способности проникать через клеточную оболочку бактерий и связываться с так называемыми «пенициллинсвязывающими белками». В результате нарушается синтез пептидогликана в микробной стенке, что приводит к нарушению строения клеточной стенки. Наиболее распространённый препарат группы бета-лактамов – амоксициллин, является едва ли не самым часто назначаемым антибиотиком. Его отличает высокая биодоступность и эффективность. Однако в последнее десятилетие в мире наблюдается

отчётливое увеличение инфекций, вызываемых патогенами, продуцирующими ферменты β -лактамазы, способные разрушать β -лактаманное кольцо в структуре пенициллинов и цефалоспоринов [1].

Данный механизм защиты является основным для таких возбудителей, как *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*. В настоящее время синтезированы соединения, инактивирующие β -лактамазы бактерий: клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам. Эти соединения получили название ингибиторов β -лактамаз. Создание комбинированных «защищённых» препаратов позволило не только сохранить «старые» пенициллины, но и расширить спектр их действия в отношении ряда бактерий (стафилококк, клебсиелла и др.) [12]. Эти комбинированные антибиотики по-прежнему уникальны, поскольку, несмотря на быстрое развитие резистентности бактерий и более чем 20-летний опыт применения, их широкий спектр и высокая эффективность остаются практически неизменными.

Если назначение в качестве препарата первого выбора амоксициллина в течение 2 дней не даёт отчётливого клинического эффекта, или исходя из эпидемиологических данных изначально предполагается его неэффективность, следует прибегнуть к назначению ингибиторозащищённого амоксициллина. Наиболее часто используется сочетание амоксициллина и клавуланата калия. Добавление ингибитора β -лактамаз (клавулановой



кислоты) к амоксициллину значительно повышает эффективность антибактериальной терапии, поскольку клавулановая кислота необратимо связывается с β -лактамазами. Причём оказалось, что сочетание с клавулановой кислотой одновременно повышает внутриклеточную киллинговую способность нейтрофилов, а сама клавулановая кислота потенцирует активность амоксициллина не только за счёт подавления эффекта бета-лактамаз, но и за счёт усиления активности против бактерий, не продуцирующих этот фермент (*S. pneumoniae*). Большое удобство для педиатров представляют лекарственные формы амоксициллина и амоксициллина/клавуланата в виде растворимых таблеток, изготовленных по технологии Солютаб (Флемоксин Солютаб, Флемоклав Солютаб), обеспечивающих контролируемое высвобождение активных компонентов. Препараты этой линейки имеют высокую биодоступность, оптимальный профиль безопасности, минимальный риск клинических неудач, сокращают затраты на лечение и существенно улучшают комплаенс.

Цефалоспорины – наиболее многочисленное и разнообразное по химической структуре семейство β -лактамных антибиотиков, получившее широкое распространение в клинической практике благодаря высокой эффективности и низкой токсичности. Они разделяются на 4 поколения, которые отражают не только хронологию их появления, но и различия в антибактериальных свойствах. Кроме того, цефалоспорины принято разделять на парентеральные

и пероральные. Цефалоспорины I поколения имеют узкий спектр антимикробной активности и в настоящее время при респираторных инфекциях используются редко. Цефалоспорины II поколения отличаются от цефалоспоринов I поколения повышенной активностью в отношении грамотрицательных бактерий – *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и бактерий кишечной группы (*E. coli*, *Klebsiella*, индолположительных *Proteus*). Цефаклор и цефуроксим аксетил являются распространёнными в мире цефалоспорины для приёма внутрь и в настоящее время весьма популярны для лечения инфекций дыхательных путей. Цефалоспорины III поколения по сравнению с цефалоспорины I и II поколения хуже действуют на стафилококки, однако имеют более высокую активность в отношении различных грамотрицательных микроорганизмов, включая многие полирезистентные нозокомиальные штаммы. Некоторые из цефалоспоринов III поколения (цефтазидим, цефоперазон) активны против *Pseudomonas aeruginosa*. Пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефтибутен) уступают парентеральным по антипневмококковой активности и не используются для эмпирической терапии респираторных инфекций. Для лечения тяжёлых форм внебольничной пневмонии используются парентеральные цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). Антибиотики цефалоспоринового ряда для парентерального введения назначают в дозе 50–80–100 мг/кг/сут, разделённой на 2–3 введения.



Цефалоспорины III поколения отличаются от цефалоспоринов I и II поколения не только по спектру своего действия, но и по фармакокинетическим показателям. Так, цефтриаксон имеет самый длительный период полувыведения (5–7 часов), поэтому вводится 1 раз в сутки, что, несомненно, повышает его значимость в педиатрической практике. Кроме того, при парентеральном введении цефтриаксон хорошо проникает в лёгочную ткань и плевральную жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных респираторных патогенов сохраняются в течение 23–53 часов.

Эмпирическая антибиотикотерапия внебольничных инфекций нижних дыхательных путей у детей в большинстве случаев может быть успешна при использовании бета-лактамов антибиотиков. Неэффективность стартовой терапии бета-лактамами может свидетельствовать как о резистентности микрофлоры, так и об атипичной этиологии пневмонии. В этом случае показано назначение макролидов. Макролиды также используются в качестве альтернативных при неэффективности или непереносимости бета-лактамов антибиотиков. Высокая эффективность использования макролидных антибиотиков в терапии внебольничных пневмоний связана со спектром их антимикробной активности, включающим большинство респираторных патогенов, в т. ч. и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы), а также со способностью

создавать в очагах воспаления высокие концентрации, превышающие концентрацию антибиотика в сыворотке крови [1]. Кроме того, макролиды не разрушаются бета-лактамазами, которые вырабатывают некоторые причинно-значимые микроорганизмы (моракселла, стафилококк). Практически ценным является то, что макролиды относятся к препаратам с минимальным количеством нежелательных реакций [10, 11]. Низкая токсичность макролидов позволяет использовать их в педиатрии для лечения детей всех возрастных групп. Макролиды высокоэффективны при пероральном применении, что особенно важно учитывать в детском возрасте. Новые макролиды лишены недостатков, присущих эритромицину. Они обладают удовлетворительными вкусовыми качествами, особенно детские формы (суспензии, диспергируемые таблетки и саше), реже вызывают побочные реакции, имеют лучшие фармакокинетические параметры, что позволяет принимать их 1–2 раза в сутки и более коротким курсом. Спектр антимикробной активности макролидов включает грамположительные кокки (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., включая пенициллинорезистентные штаммы), и палочки (*Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*), грамотрицательные кокки (*Moraxella catarrhalis*) и палочки (*Bordetella pertussis*, *Legionella* spp.). К макролидам высокочувствительны хламидии, микоплазмы, уреоплазмы и спирохеты. Метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* являются устойчивыми ко всем



макролидам. Несомненным достоинством макролидов является их способность создавать высокие и стабильные концентрации в тканях, превышающие уровень препаратов в сыворотке крови.

Тканевые концентрации джозамицина, кларитромицина, азитромицина в 10–100 раз выше плазменных, что обуславливает наибольшую эффективность этих препаратов против внутриклеточных возбудителей. Наиболее интенсивно макролиды накапливаются в миндалинах, лимфоузлах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, лёгких, бронхиальном секрете, плевральной жидкости. Концентрации антибиотиков, создаваемые в лёгочной паренхиме, бронхах, бронхиальном секрете во много раз превышают минимальные подавляющие концентрации для чувствительных микроорганизмов. Высокая тропность макролидов к лёгочной ткани обуславливает эффективность их применения в терапии бронхолёгочных заболеваний. Макролиды имеют существенное значение при лечении пневмоний, вызванных внутриклеточными патогенными микроорганизмами – легионеллами, микоплазмами, хламидиями.

Кларитромицин, джозамицин, азитромицин способны проникать в фагоцитирующие клетки и транспортироваться в очаг воспаления. Концентрации этих антибиотиков в тканях длительно сохраняются на терапевтическом уровне в результате медленного их высвобождения из клеток. Установлено, что эти препараты одновременно обладают иммуностимулирующими свойствами

[6]. Для всех макролидов характерно наличие постантибиотического эффекта, выражающегося в продолжении подавления роста бактерий после прекращения приёма антибиотика, что имеет важное клиническое значение. Нельзя не отметить, что джозамицин обладает особенно высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* (в т. ч. ряда штаммов, устойчивых к эритро-, кларитро-, рокситро- и азитромицину) и внутриклеточных возбудителей, характеризуется стабильной биодоступностью при пероральном приёме, которая не зависит от приёма пищи. Кроме того, в сравнении с 14-членными макролидами (эритромицином, кларитромицином и др.), джозамицин отличается низкой частотой лекарственных взаимодействий, а также лучшим профилем безопасности. В настоящее время джозамицин выпускается в т. ч. в форме диспергируемых таблеток (Солютаб), имеющих указанные выше преимущества (Вильпрафен Солютаб), содержащих 1 000 мг активного вещества, что обеспечивает удобство приёма детьми и возможность применения препарата 2 раза в сутки [3].

Гиперчувствительность к макролидным антибиотикам отмечается редко. Эти препараты не обладают перекрёстными аллергическими реакциями с бета-лактамами, что позволяет использовать их у пациентов с аллергией на пенициллины и цефалоспорины. Антимикробный спектр макролидов обуславливает их широкое применение при инфекциях нижних дыхательных путей. Они эффективны у 80–90 %



больных с бронхитами и внебольничными пневмониями. Макролиды являются препаратами выбора при инфекции дыхательных путей у больных с непереносимостью бета-лактамов антибиотиков. При тяжёлом течении пневмонии и бронхита в лечении используют парентеральные антибиотики. Хорошо зарекомендовал себя метод «последовательной» (sequential therapy) или «ступенчатой» (step-down therapy) терапии. При использовании этого режима лечение начинается с парентерального введения антибиотика, а при достижении клинического эффекта (обычно через 3 дня), когда парентеральная терапия обеспечила улучшение состояния больного, возможен переход на пероральный приём антибиотика. Резервные антибиотики применяют только в случаях выраженной полирезистентности флоры, как правило, в стационарах. В этих случаях желателен мониторинг возбудителей и их антибиотикочувствительности. Фторхинолоны применяют только у детей старше 12 лет и по витальным показаниям. Хотя в последние годы и появились доказательства безопасности их применения у детей в более раннем возрасте, до настоящего времени эти препараты для широкого применения в педиатрической практике не разрешены. Ко-тримоксазол эффективен только при пневмоцистной инфекции. Широкое его применение, и тем более в «профилактических» целях, необоснованно. При адекватном выборе

антибиотика и быстром наступлении эффекта для лечения бывает достаточно 7 дней (от 5 до 10 дней). Хотя при необходимости (при пневмонии, вызванной атипичными возбудителями) терапия соответствующим антибиотиком может быть пролонгирована до 14 дней. Следует подчеркнуть, что основным критерием отмены антибиотиков является регресс клинических симптомов. Сохранение же отдельных лабораторных и/или рентгенологических изменений не является основанием к продолжению антибиотикотерапии. Наиболее распространённые врачебные ошибки при пневмониях у детей (в настоящее время) [4]: 1. Гипердиагностика пневмоний педиатрами, в связи с трудностями дифференциального диагноза пневмоний с ОРВИ в детском возрасте (до 20–25 %, особенно в амбулаторной практике) и, как следствие необоснованное назначение антибиотиков. 2. Нерациональный выбор врачом лекарственного препарата, его дозы и длительности применения (в 25 % случаев). 3. Одновременное применение двух и более препаратов разных групп без учёта их взаимодействия (у 9,5 % пациентов). Безусловно, лечение пневмоний и других инфекций нижних дыхательных путей не ограничивается антибактериальными средствами, является всегда комплексным и строится индивидуально, с учётом преобладающих в клинической картине синдромов.

References:



1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 1996; 176.
2. Егорова О.А., Жаркова Л.П., Карпова Е.П. и др. Эффективность и безопасность новой лекарственной формы амоксициллина/клавуланата при респираторных инфекциях у детей // Трудный пациент. 2008; 6: 9: 29–32.
3. Козлов Р.С. Современные ингибиторозащищённые пенициллины в практике педиатра. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.: 2009; Выпуск 9: 78–82.
4. Козлова Л.В., Мизерницкий Ю.Л., Галкина Е.В. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2005; 3: 9–11.
5. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В., Ермакова И.Н. и др. Организация медицинской помощи детям с пневмонией в Российской Федерации // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2005; 3: 4–8.
6. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Макролиды при инфекциях дыхательных путей у детей: современные представления о механизмах действия // Consilium medicum. Прил. Педиатрия: 2006; 2: 23–26.
7. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Принципы терапии острых респираторных заболеваний (ОРВИ, бронхитов и пневмоний). /В кн.: «Ребёнок и лекарство» / Под ред. А.Д. Царегородцева. М: Оверлей, 2008; II. Фармакотерапия в педиатрии: 479–499.
8. Научно-практическая программа Союза педиатров России «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика». М.: 2002; 73.
9. Практическая пульмонология детского возраста / Под ред. В.К. Таточенко. М.: 2000; 53–110.
10. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск, МАКМАХ, 2007; 464.