



УДК 616.24-002:615.33-085-053.2/5

МОКИЯ-СЕРБИНА С.А., ЛИТВИНОВА Т.В., ГОРДЕЕВА А.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», кафедра педиатрии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики ФПО, г. Кривой Рог, Украина

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (обзор литературы)

Резюме. В статье проанализирована текущая ситуация с антибиотикорезистентностью *S.pneumoniae*. Представлены локальные (региональные) данные о чувствительности пневмококка к аминопенициллинам, макролидам, цефалоспорином, традиционно используемым в схемах эмпирической антибиотикотерапии внебольничной пневмонии у детей в возрасте до 5 лет. Изложены основные принципы рациональной антибиотикотерапии, основанные на анализе современных отечественных и зарубежных руководств по лечению внебольничной пневмонии. Отмечены незначительные отличия в схемах эмпирической антибиотикотерапии, обусловленные особенностями локальной резистентности *S.pneumoniae* в разных государствах. Обсуждается корректность некоторых положений эмпирической антибиотикотерапии внебольничных пневмоний у детей раннего и дошкольного возраста.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, эмпирическая антибиотикотерапия.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется около 115 млн случаев заболевания пневмонией у детей, причем из них примерно 1,4 млн погибают в возрасте до 5 лет. В подавляющем большинстве случаев эти смерти можно предупредить с помощью как профилактических мероприятий, направленных на иммунизацию, адекватное питание и устранение экологических факторов, так и обеспечения всем заболевшим пневмонией рационального ухода и питания [4].

Основой лечения внебольничных пневмоний (ВП) является антимикробная терапия, стратегия которой относится к числу сложных и до конца еще не решенных вопросов современной пульмонологии [19].

Для эффективной терапии идеальным является назначение антимикробного препарата, наиболее активного в отношении установленного возбудителя. Однако в подавляющем большинстве случаев корректное микробиологическое исследование не проводится вообще, но даже при использовании разнообразных современных методов исследования установить этиологический диагноз можно только в половине случаев. При этом эпидемиологическая рубрика пневмоний (внебольничная, внутрибольничная, внутриутробная), введенная в отечественную

педиатрическую практику в 2010 году, имеет четкую практическую направленность и позволяет эмпирически выбрать адекватную антибактериальную терапию сразу после установления диагноза.

Принципы, позволяющие рационально подходить к выбору антибиотика, обобщены Р. Vall и соавт.: лечить антибиотиками только бактериальную инфекцию; оптимизировать стратегию путем правильной диагностики и оценки тяжести заболевания; максимизировать эрадикацию возбудителей из очага инфекции; учитывать локальные данные резистентности; использовать показатели фармакокинетики/фармакодинамики для выбора эффективного антибиотика в адекватной дозе; интегрировать в стратегию терапии локальные данные резистентно-

Адреса для переписки с авторами:
Мокія-Сербина Светлана Алексеевна
E-mail: mokiya@ukr.net
Литвинова Татьяна Валерьевна
E-mail: litviniova_008@ukr.net
Гордеева Алиса Андреевна
E-mail: alice_gordeeva@mail.ru

© Мокія-Сербина С.А., Литвинова Т.В., Гордеева А.А., 2016
© «Здоровье ребенка», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

сти, ефективності і економічної цілесобразності [24].

Следует отметить, что для адекватного эмпирического выбора стартовой антибиотикотерапии, помимо эпидемиологической характеристики, необходим также детальный анализ индивидуальных данных ребенка (возраст, фоновые состояния, сопутствующая патология) и проводимых профилактических мероприятий против *H. influenzae* типа b и *S. pneumoniae*.

Выбор антибактериального препарата для лечения ВП определяется этиологией заболевания, которая имеет определенные возрастные особенности. Пневмококковая инфекция — это проблема детей раннего возраста: пик носительства пневмококка отмечается в раннем детском возрасте до 2 лет, при этом носительство пневмококка в закрытых учреждениях достигает 50 %; преобладание резистентных штаммов среди детей раннего возраста делает данную популяцию опасным резервуаром инвазивной пневмококковой инфекции [8]. Среди этиологически значимой флоры при ВП первое место занимает *S. pneumoniae* (26–72 %), *H. influenzae* определяется у 7,5–20 % больных [20, 22]. Непрерывающийся поток информации об антибиотиках содержит сообщения о широком спектре действия каждого препарата, неограниченных показаниях к его применению и высоком терапевтическом эффекте. Однако возможности этих препаратов становятся ограниченными, так как на протяжении последних лет во всем мире наблюдается стремительный рост резистентности возбудителей к применяемым антибактериальным препаратам. С начала XXI столетия международные программы по мониторингу резистентности выявляют значительные возрастные различия в доле штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллинам и устойчивостью к эритромицину в том случае, если пациенты стратифицированы по возрасту [37].

В настоящее время в 21 стране мира, и в том числе в Украине, проводится мультицентровое исследование антибиотикорезистентности SOAR. Согласно результатам анализа этого исследования, в 2010–2012 гг. в Украине наиболее активными антибиотиками в отношении *S. pneumoniae* были амоксициллин/клавуланат (100 %), цефтриаксон (100 %), левофлоксацин (100 %), более низкая активность отмечена у цефуроксима (95,5 %), перорального пенициллина (87,3 %). Заметно снизилась активность макролидов: азитромицина (88,1 %), кларитромицина (88,1 %), эритромицина (88,1 %). Только 9,7 % штаммов *S. pneumoniae* были чувствительны к триметоприм-сульфаметоксазолу [29].

Многоцентровое проспективное исследование ПеГАС (1999–2009) выявило сохраняющуюся высокую активность β-лактамов антибиотиков в отношении пневмококков [7].

В 2013–2014 гг. в Украине впервые было проведено исследование чувствительности пневмококков к антибиотикам у детей первых 5 лет жизни. Определяли чувствительность к наиболее часто применяемым в педиатрии антибиотикам: природные и полусинте-

тические пенициллины, цефалоспорины II и III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон), карбапенему и ванкомицину.

Наиболее высокая чувствительность была выявлена к меропенему (99,4 %), цефтриаксону (98,9 %), цефотаксиму (97,8 %), ванкомицину (93,3 %), хлорамфениколу (90,6 %), левофлоксацину (89,5 %), несколько ниже — к цефуроксиму (87,8 %), пенициллину (80,0 %). Отмечено снижение чувствительности *S. pneumoniae* к амоксициллин/клавуланату (67,3 % штаммов были чувствительными, 28,3 % — умеренно чувствительными), эритромицину (67,3 %), азитромицину (67,8 %). Почти половина изолятов пневмококков были не чувствительны к котримоксазолу (43,3 %), 100 % — не чувствительны к ципрофлоксацину (природная резистентность). Выявлено 20 % пенициллинрезистентных штаммов пневмококка, при этом 12,2 % изолятов — с двойной нечувствительностью, 35 % — мультирезистентные. Дети различных возрастных групп одинаково часто были носителями мультирезистентных штаммов пневмококка. Наличие у ребенка недоношенности, белково-энергетической недостаточности, хронических и рекуррентных заболеваний дыхательных путей, хронических заболеваний сердца, аллергических заболеваний, первичного иммунодефицита не увеличивало риск колонизации носоглотки мультирезистентными штаммами пневмококка. Полученные результаты превышают показатели резистентности к пенициллину (12,7 %), установленные у детей и взрослых при проведении многоцентрового исследования SOAR [13].

Вместе с тем исследование, включавшее взрослых пациентов из домов-интернатов и центров здоровья, продемонстрировало, что малая продолжительность лечения, недавнее пребывание в стационаре и полипрагмазия (применение ≥ 10 препаратов по поводу сопутствующих заболеваний) обуславливали значительный риск формирования мультирезистентных штаммов [32]. Это диктует необходимость проведения ретроспективных когортных исследований для выявления факторов риска наличия резистентных патогенов при тяжелой ВП у детей и их сертификации.

Аминопенициллины имеют доказательную базу эффективности назначения при неосложненной ВП у детей. Согласно современным национальным и международным руководствам по внебольничным пневмониям, амоксициллин внутрь в амбулаторных условиях следует использовать в качестве препарата первой линии у здоровых и должным образом вакцинированных детей раннего и дошкольного возраста с нетяжелой ВП предположительно бактериальной этиологии. Альтернативным препаратом является амоксициллин/клавуланат внутрь [10, 39].

В научно-практической программе «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика» Федерации педиатров стран СНГ и Российского респираторного общества в качестве основного препарата выбора при лечении ВП в амбулаторных условиях у детей до 5 лет назван амоксициллин, который сохраняет

активность в отношении ведущего возбудителя — пневмококка, а также в большинстве случаев активен в отношении гемофильной палочки. Применение ингибиторзащищенных аминопенициллинов в качестве стартовой терапии рекомендовано только в отдельных случаях: если ребенок получал антибактериальную терапию в последние 3 месяца или имеет сопутствующие заболевания. Отсутствие эффекта в течение 24–48 часов является показанием для смены препарата на макролид или добавление макролида к лечению. Тяжелые пневмонии требуют парентерального введения амоксициллин/клавуланата, цефалоспоринов II–III поколения [3].

Следует отметить, что существуют сведения о возможности в качестве препаратов первой линии при лечении амбулаторной ВП применять цефтриаксон, цефотаксим [39].

Данные систематического обзора, опубликованного в 2014 году, подтверждают высокую клиническую и бактериологическую эффективность аминопенициллинов при использовании как в амбулаторных, так и в стационарных условиях [38].

Амоксициллин — производное ампициллина, которому присущи бактерицидное действие и широкий спектр активности в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков и палочек, в том числе *H.influenzae*. Биодоступность препарата составляет более 90 %, в результате чего создается более высокая концентрация в крови. Амоксициллин обладает способностью накапливаться в бронхиальном секрете, где его концентрация в 2 раза превышает концентрацию в крови. Сочетание амоксициллина с клавуланатом восстанавливает активность амоксициллина к пенициллинрезистентным стафилококкам, β -лактамазопродуцирующим штаммам грамотрицательных бактерий — *H.influenzae*. Необходимо отметить, что эффективность применения ингибиторзащищенных пенициллинов значительно выше, чем незащищенных и цефалоспоринов I поколения [21].

При этом очень важно правильно выбрать дозы и режим применения амоксициллина и ингибиторзащищенных аминопенициллинов. Пневмококки лишены способности продуцировать β -лактамазы, а механизм их резистентности к β -лактамам антибиотикам обусловлен модификацией пенициллинсвязывающего белка. В результате повышается минимальная подавляющая концентрация (МПК) этих препаратов и снижается их клиническая эффективность. Это обстоятельство требует повышения дозы амоксициллина или амоксициллин/клавуланата при ВП у детей. Резистентность бактерий к амоксициллину можно преодолевать путем увеличения дозы антибиотика, в связи с чем для эмпирического лечения пневмококковой инфекции целесообразно использовать высокодозированный режим терапии (90 мг/кг/сутки), что позволит более активно и эффективно использовать защищенные аминопенициллины на госпитальном этапе [13].

Кратность приема имеет значение для создания адекватных концентраций амоксициллина в легких.

Для получения надежного эффекта концентрация β -лактамоного антибиотика должна превышать МПК для возбудителя не менее 40 % времени между приемами препарата (Т), а максимальный эффект достигается при значении показателя $T > \text{МПК}$ более 50 % [2]. При этом необходимо отметить, что согласно отечественным и зарубежным рекомендациям суточная доза амоксициллина и амоксициллин/клавуланата 90 мг/кг делится на 2 приема. По мнению Н.А. Геппе и соавт., в случае лечения тяжелой ВП у детей амоксициллином или пероральной формой амоксициллин/клавуланата предпочтительно разделять суточную дозу препарата на 3 приема [6].

Согласно рекомендациям ВОЗ (информационный бюллетень № 331 2014 года), амоксициллин в диспергируемых таблетках является предпочтительным антибиотиком для лечения внебольничной пневмонии у детей.

В Украине и России широко используются диспергируемые формы амоксициллина (флемоксин соллютаб) и амоксициллина тригидрат + клавулановая кислота (флемоклав соллютаб). Препараты обладают высокой биодоступностью действующего вещества (93 %), низкой остаточной концентрацией в кишечнике, что способствует сокращению риска развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, высокой эффективностью эрадикации возбудителей.

Высокую эффективность препарата флемоксин соллютаб при респираторных инфекциях у детей показали в своих исследованиях В.К. Таточенко [18], В.В. Бережной с соавт. [15].

Согласно рекомендациям Британского общества по лечению внебольничных инфекций у детей, в качестве альтернативы амоксициллину было предложено использовать амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины (цефподоксим, цефиксим, цефаклор и др.) и макролиды (эритромицин, азитромицин, кларитромицин).

В качестве стартовой терапии на амбулаторном этапе лечения пневмонии ряд авторов рекомендует применять цефуроксим (антибиотик II поколения цефалоспоринов) со свойствами пролекарства, который характеризуется широким спектром бактериологической активности в отношении основных возбудителей ВП у детей раннего возраста, наличием устойчивости к действию β -лактамаз бактерий. Наличие парентеральной и пероральной формы позволяет по показаниям проводить ступенчатую терапию одной и той же молекулой [1, 5].

Отечественное проспективное исследование «Цеф-Просто» показало высокую эффективность препарата цефподоксима проксетил (цефодокс) (88,0 % — высокая и 10,2 % — умеренная эффективность) при лечении бактериальных заболеваний органов дыхания у детей, а также доказана высокая степень безопасности препарата. Препарат рекомендован для лечения детей с ВП (I и II степени тяжести, при отсутствии осложнений), а также как альтернатива амоксициллину [17].

В качестве стартовой эмпирической терапии внебольничной пневмонии у популяции украинских детей возможно применение пероральных форм бензилпенициллина или пенициллина G, что в 80 % случаев обеспечит положительный эффект. При этом цефотаксим, цефтриаксон, ванкомицин и меронем являются удачной альтернативой для лечения инфекций, вызванных резистентными к другим антибиотикам штаммами пневмококка, благодаря их наиболее высокой антипневмококковой активности.

Эксперты Американского общества детских инфекций (PIDS) и Американского общества специалистов-инфекционистов (IDSA) рекомендуют применять ампициллин и бензилпенициллин в стационарных условиях у детей, полностью вакцинированных конъюгированной вакциной против *H.influenzae* типа b и *S.pneumoniae*, при минимальной резистентности в регионе инвазивных штаммов пневмококка к пенициллину. Альтернативные препараты — цефтриаксон или цефотаксим. Вместе с тем госпитализированным детям, не полностью привитым, при значительной резистентности в регионе инвазивных штаммов пневмококка к пенициллину предлагают стартовую эмпирическую терапию парентеральными цефалоспоридами III поколения (цефтриаксон или цефотаксим). В амбулаторных условиях могут использоваться ежедневные внутримышечные инъекции цефтриаксона с документированной *in vitro* активностью в отношении более 95 % пневмококков. Альтернатива: левофлоксацин (15–20 мг/кг/сутки на 2 приема для детей от 6 месяцев до 5 лет). Если предполагается роль внебольничных метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus*, рекомендуют добавлять ванкомицин или клиндамицин [39].

Согласно рекомендациям Британского торакального общества, всем детям независимо от возраста, находящимся на стационарном лечении в соматическом отделении, при минимальной резистентности пневмококка, наличии сопутствующих заболеваний и факта применения антибиотиков в последние 3 месяца необходимо назначать парентеральное цефтриаксон, цефтриаксон/сульбактам, цефотаксим. Если ребенок пребывает в отделении интенсивной терапии, при наличии значительной резистентности пневмококка в регионе или осложненной пневмонии, в качестве препаратов первой линии рекомендуется использовать цефтриаксон, цефтриаксон/сульбактам. Дополнительно ванкомицин или клиндамицин необходимо использовать при подозрении на метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*. При отсутствии эффекта от проводимой терапии показан левофлоксацин [27].

Цефалоспорины III поколения активны по отношению к бактериям, продуцирующим β -лактамазы широкого спектра действия, а также подавляют штаммы, антибиотикорезистентность которых обусловлена другими механизмами [16].

Однако следует отметить, что мнения ученых об эффективности и целесообразности применения цефалоспоринов при ВП у детей весьма противоречивы.

На основании проведенных исследований установлено, что ни один из цефалоспоринов для приема внутрь в дозах, которые изучены у детей, не обеспечивает активности в очаге инфекции, сопоставимой с таковой при использовании высоких доз амоксициллина. Большинство цефалоспоринов II и III поколений проявляют адекватную активность только в отношении 60–70 % штаммов пневмококков, которые выделяются в настоящее время. Американские ученые проанализировали 18 000 случаев неосложненной пневмонии у предварительно здоровых детей в возрасте от 1 до 18 лет. Около 75 % детей получали цефалоспорины третьего поколения (спектр которых не подходит для лечения неосложненной пневмонии), 5–10 % получали макролид (чей спектр и эффективность явно не подходят для бактериальной пневмонии), и менее 1 % получали ампициллин (препарат выбора для неосложненной бактериальной пневмонии). По мнению исследователей, слепое использование цефалоспоринов третьего поколения устарело и вряд ли оправданно для лечения пневмонии [33].

При исследовании чувствительности микроорганизмов, выделенных в 2014–2015 гг. у детей с ВП, осложнившейся деструкцией легочной ткани, установлена низкая чувствительность к цефалоспоридам третьего поколения [12].

Проспективные сравнительные исследования эффективности внутривенного введения цефтриаксона, цефотаксима и аминопенициллинов при ВП у детей также не проводились. Принимая во внимание чрезвычайную важность обсуждаемой проблемы, необходимо помнить, что при лечении инфекций, вызванных резистентными пневмококками, другие парентеральные цефалоспорины (кроме цефтриаксона, цефотаксима) следует использовать с осторожностью в связи с недостатком проспективных данных, которые подтвердили бы их эффективность и безопасность [39]. Очевидно, для взвешенного понимания роли и места цефалоспоринов в лечении детей, больных ВП, необходимы результаты хорошо организованных сравнительных проспективных исследований.

Макролиды являются антибактериальными препаратами, которые более 60 лет используются для лечения пневмонии у детей. Препараты оказывают бактериостатическое действие, однако в высоких концентрациях они могут обладать и бактерицидными свойствами против возбудителей пневмонии *S.pneumoniae*, *H.influenzae* и атипичных микроорганизмов. Тем не менее имеются некоторые отличия у разных представителей макролидов. Азитромицин превосходит другие препараты в отношении действия на *H.influenzae*, *M.catarrhalis*. Противовоспалительное действие препарата проявляется при субтерапевтической концентрации и сравнимо с эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов [29]. Препарат обладает противовирусным действием, индуцирует выработку интерферона у пациентов, инфицированных риновирусом [31], ингибирует их действие [25]. Азитромицин ингибирует чувствитель-

ные рецепторы *P.aeruginosa*, которые отвечают за выработку резистентности [28].

Макролиды относятся к наиболее безопасным лекарственным средствам, которые вызывают минимальное количество побочных явлений. Аллергические реакции при использовании макролидов встречаются у взрослых с частотой от 0,1 до 1 %, и в течение последних лет этот показатель остается на том же уровне [14].

В конце прошлого — начале текущего столетия азитромицин был признан наиболее эффективным средством при лечении ВП и пневмонии, вызванной атипичными возбудителями [9, 23]. Однако необоснованное назначение макролидов, неправильное использование азитромицина имело серьезные последствия для носоглоточного ношения пневмококков. Длительный период полувыведения азитромицина приводит к субингибированным концентрациям в очаге ношения в течение нескольких дней и способствует появлению резистентных штаммов. Высказывается опасение, что оттуда резистентные бактерии могут распространяться в обществе [26].

В исследованиях SOAR выявлена сравнительно низкая резистентность пневмококков к макролидам (11,9 %) у детей (без учета возраста). Локальный мониторинг чувствительности пневмококков к макролидам позволил выявить высокий уровень резистентности к эритромицину (32,7 %) и азитромицину (32,2 %). Высокий уровень резистентности к эритромицину (> 25 %) отмечен во Франции [26], Бельгии [41], США [35]. В России к 2009 году число устойчивых штаммов *S.pneumoniae* к макролидам не превысило 8,2 %, оставаясь минимальным (4–6,3 %) к 16-членным макролидам [7]. Вместе с тем многоцентровое неслепое несравнительное исследование (3-я фаза), проведенное у взрослого населения Японии, показало несоответствие между *in vitro* и клиническим исходом внутривенной терапии с последующим приемом *per os* азитромицина при макролидорезистентной пневмококковой пневмонии. Клиническая эффективность и эрадикация бактерий была достигнута у 10 из 11 пациентов (90,9 %). Это несоответствие относится к так называемому *vivo* — *in vitro* парадоксу [36]. *Vivo* — *in vitro* парадокс, отмеченный также у кларитромицина, объясняется тем, что препарат хорошо распределяется в различных органах и тканях и его концентрация в легочной ткани, бронхиальном секрете значительно превышает сывороточную. Поэтому фармакодинамическое условие эффективности (концентрация выше МПК в очаге инфекции в течение более 40 % интервала дозирования) имеет место для значительно большего количества штаммов *S.pneumoniae*, включая устойчивые *in vitro* с невысокими значениями МПК (8 мкг/мл), что является предиктором клинического ответа на лечение [11].

В этом отношении представляет интерес частота случаев терапевтической неудачи при ведении больных с ВП. При проведении многоцентрового проспективного когортного исследования с включением 1424 взрослых, больных пневмонией, было

показано, что в 15 % случаев (215 больных) имела место терапевтическая неэффективность, причем в большинстве случаев (62 %) охарактеризованная как ранняя терапевтическая неэффективность [34]. Эпизоды неэффективной терапии ВП, обусловленные устойчивостью к пенициллину основного возбудителя заболевания *S.pneumoniae*, относительно редки. Встречаются единичные указания на случаи терапевтической неудачи, связанные с устойчивостью к левофлоксацину и макролидам. Помимо проблемных возбудителей, в ряду инфекционных причин неэффективности могут быть осложнения, наиболее актуальным из которых является эмпиема плевры [30]. Неинфекционными причинами неэффективности антибактериальной терапии служили заболевания, имитирующие клинико-рентгенологическую картину ВП [40].

Повышение уровня резистентности *S.pneumoniae* к наиболее часто применяемому в педиатрии эритромицину, азитромицину и кларитромицину явилось основанием к изменению показаний к их назначению при предполагаемой бактериальной ВП. В настоящее время в большинстве современных руководств эритромицин, азитромицин, кларитромицин не рекомендуется применять для стартовой терапии предполагаемой бактериальной ВП.

Результаты проведенных локальных исследований чувствительности *S.pneumoniae* в Украине также подтверждают нецелесообразность применения в амбулаторных условиях эритромицина и азитромицина для стартовой антибиотикотерапии ВП у детей первых 5 лет жизни [13].

Согласно рекомендации Общества педиатрических инфекций и Общества инфекционистов Америки, эмпирическую комбинированную терапию β-лактамом антибиотиком и макролидом азитромицином следует назначать госпитализированному ребенку при подозрении на этиологическую значимость *M.pneumoniae* и *C.pneumoniae*, а Британского торакального общества и общества педиатрических инфекций — также в случае очень тяжелого течения пневмонии.

Следует отметить, что частота резистентности кокковой флоры к разным макролидам различается: резистентность пневмококков и эндогенного стрептококка к 14- и 15-членным препаратам отмечается в 2–4 раза чаще, чем к 16-членным, что связано со способностью последних противостоять эффлюксному механизму устойчивости бактерий. Согласно данным исследования ПеГАС-III (2006–2009 гг.), джозамицин обладает максимальной активностью среди всех макролидов в отношении *S.pneumoniae* [7]. В Украине зарегистрирована растворимая диспергируемая форма джозамицина для энтерального использования — вильпрафен солутаб, которая обладает повышенной активностью в отношении ряда штаммов *S.pneumoniae*, устойчивых к азитромицину, кларитромицину и др., и минимальной вероятностью формирования микробной резистентности [23]. Имеющиеся в настоящее время доказательные

данные антибактериальной, а также неантибактериальной (противовоспалительной, противовирусной) эффективности новых макролидов свидетельствуют о необходимости пересмотра показаний к их назначению при ВП у детей.

Таким образом, при назначении эмпирической антибиотикотерапии ВП очень важно иметь возможность прогнозировать, какой антибиотик будет обладать самым высоким потенциалом для того, чтобы излечить ребенка, самым низким потенциалом формирования устойчивых штаммов, иметь минимум побочных действий и быть экономически доступным.

В последние годы прослеживается тенденция к повышению уровня резистентности *S.pneumoniae* к наиболее часто применяемым у детей раннего и дошкольного возраста антибиотикам, что потребовало пересмотра тактики эмпирической терапии при пневмонии бактериальной этиологии. В отечественных рекомендациях по лечению ВП нет непримиримых противоречий с американскими, европейскими рекомендациями и научно-практической программой Федерации педиатров стран СНГ и Российского респираторного общества. Наблюдаются лишь небольшие отличия в разных государствах с учетом локальной резистентности *S.pneumoniae*.

Следует отметить, что для адекватного эмпирического выбора стартовой антибиотикотерапии важное значение имеет не только уровень чувствительности возбудителя к антибиотику, но и индивидуальные данные ребенка (возраст, наличие фоновых состояний и сопутствующей патологии), которые могут быть факторами риска мультирезистентных *S.pneumoniae* у детей. Стратифицированные по возрасту, фоновым состояниям, сопутствующей патологии антибиотикограммы могут быть полезными для индивидуализации клинических руководств и оптимизации выбора препарата и его дозы.

Клиническая эффективность проводимой эмпирической терапии зависит от фармакодинамических и фармакокинетических особенностей применяемых антибиотиков, поэтому необходимы дополнительные сравнительные проспективные исследования, которые могли бы укрепить позиции цефалоспоринов III поколения, «новых» макролидов как наиболее безопасных антибиотиков и подтвердить возможность их использования в качестве адьювантной терапии при тяжелой ВП у детей раннего и дошкольного возраста.

На сегодняшний день кроме клинической эффективности и безопасности антибактериальной терапии большое значение уделяется ее фармакоэкономическим аспектам. Следует предусмотреть проведение фармакоэкономического анализа эффективности антибиотиков в эмпирической терапии ВП.

Реализация этих назревших потребностей может быть обеспечена созданием новых руководств по лечению ВП, где были бы освещены индивидуализированные схемы эмпирической антибиотикотерапии с учетом накопленных новых данных. Для создания клинических руководств целесообразна активная дискуссия, в том числе на страницах журналов.

Список литературы

1. Абатуров А.Е. Особенности антибактериальной терапии респираторных инфекций у детей / Абатуров А.Е., Герасименко О.Н. // *Здоровье ребенка*. — 2014. — № 5(56). — С. 61-65.
2. Веселов А.В. Амоксициллин/клавуланат: особенности фармакокинетики и фармакодинамики при терапии респираторных инфекций / Веселов А.В. // *Новости медицины и фармации. Аллергология, пульмонология, иммунология*. — 2009. — № 295.
3. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. — М., 2011. — 63 с.
4. ВОЗ, информационный бюллетень [Электронный ресурс] // 31. — Ноябрь 2012. — Режим доступа к ресурсу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/index.html>.
5. Высочина И.Л. Внебольничная пневмония у детей / Высочина И.Л., Кривуша Е.Л., Русакова Е.А. // *Здоровье ребенка*. — 2014. — № 2(53). — С. 101-105.
6. Гепте Н.А. Внебольничные пневмонии. Диагностика и лечение / Гепте Н.А., Снегоцкая М.Н., Евдокимов Е.М. // *Практика педиатра*. — 2005. — № 10.
7. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС / Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванов Н.В. // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* — 2010. — № 12(4). — С. 329-341.
8. Носоглоточное носительство *Streptococcus pneumoniae* у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 5 лет / Лазарева М.А., Куличенко Т.В., Алябьева Н.М. и др. // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — № 14(2). — С. 246-255.
9. Майданник В.Г. Внебольничные пневмонии у детей. Применение азитромицина с позиции доказательной медицины / Майданник В.Г. // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. — 2012. — Т. 2, № 1. — С. 95-111.
10. Майданник В.Г. Клінічні настанови з діагностики та лікування позалікарняної пневмонії у дітей / Майданник В.Г., Ємчинська Є.О. — К., 2013. — 32 с.
11. Майданник В.Г. Применение кларитромицина при патологии нижних дыхательных путей у детей / Майданник В.Г. // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. — 2015. — С. 64-75.
12. Макарова М.А. Особенности интенсивной терапии деструктивных пневмоний у детей / Макарова М.А. // *Science Rise*. — 2015. — № 7(4). — С. 78-82.
13. Множинна антибактеріальна резистентність *Streptococcus pneumoniae*. Можливості емпіричної антибактеріальної терапії пневмококової інфекції у дітей / Чернишова Л.І., Гільфанова А.М., Бондаренко А.В. та ін. // *Современная педиатрия*. — 2015. — № 5. — С. 49-54.
14. Мостовой Ю.М. Макроліди та алергія / Мостовой Ю.М., Демчук А.В. // *Астма та алергія*. — 2015. — № 2. — С. 53-60.
15. Опыт применения антибиотика Флемоксин Солютаб в амбулаторном лечении детей с инфекциями лор-органов и бронхолегочной системы / Бережной В.В., Орлюк И.Б., Козачук В.Г. и др. // *Здоровье Украины*. — 2003. — № 70. — Режим доступа: <http://www.health-ua.org/archives/health/182.html>.
16. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. и др. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
17. Результаты многоцентрового исследования «ЦЕФ-ПРОСТО» (цефподоксима проксетил в стартовой терапии внебольничной пневмонии у детей) в Украине / Волосовец А.П., Абатуров А.Е., Беш Л.В. и др. // *Современная педиатрия*. — 2011. — № 2(36). — С. 107-112.
18. Таточенко В.К. Флемоксин Солютаб — оптимальная форма амоксициллина / Таточенко В.К. // *Детский доктор*. — 2001. — № 1. — С. 42-44.
19. Шихнебиев Д.А. Современные подходы к антимикробной терапии внегоспитальных пневмоний (обзор литературы) / Шихнебиев Д.А. // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2014. — № 4. — С. 101-104.
20. Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей в зависимости от возраста / Левина А.С., Бабачен-

ко И.В., Шарипова Е.В. и др. // Пульмонология. — 2014. — № 5. — С. 62-66.

21. Эффективность амоксициллина/клавуланата при лечении острой внебольничной пневмонии у детей / Пиксуза О.И., Закирова А.М., Самороднова Е.А. и др. // ПФ. — 2006. — № 5. — С. 60-62.

22. Юлиш Е.И. Диспергируемая лекарственная форма амоксициллина в лечении нетяжелых внебольничных пневмоний у детей / Юлиш Е.И., Балычевцева И.В., Гадецкая С.Г. // Здоровье ребенка. — 2013. — № 2. — С. 59-62.

23. Юлиш Е.И. Макролиды в лечении заболеваний органов дыхания у детей, вызванных вне- и внутриклеточными микроорганизмами / Юлиш Е.И., Пантофельман О.Ю. // Здоровье ребенка. — 2014. — № 4. — С. 63-67.

24. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence / Ball P., Vaquero F., Cars O. et al., Consensus Group on Resistance and Prescribing in Respiratory Tract Infection // J. Antimicrob. Chemother. — 2002. — Vol. 49, № 1. — P. 31-40. — PMID: 11751764.

25. Asada M. Macrolide antibiotics inhibit respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells / Asada M., Yoshida M., Suzuki T. // Journal Elsevier. — 2009. — Vol. 83. — P. 191-200. — Doi: 10.1016/j.antiviral.2009.05.003.

26. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media / Dagan R., Johnson C.E., McLinn S. et al. // Pediatr Infect. Dis. J. — 2000. — Vol. 19, № 2. — P. 95-104. — PMID: 10693993.

27. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 / Harris M., Clark J., Coote N. u др. // Thorax. — 2011. — № 66(Suppl. 2). — ii1-23. — Doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.

28. Comte R. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* / Comte R., Pechere J.C., Kohler T. // Antimicrob. Agents. Chemother. — 2001. — Vol. 45. — P. 1930-1933. — Doi: 10.1128/AAC.45.6.1930-1933.2001.

29. Feshchenko Y., Dzyublik F., Pertseva T. et al. Antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from Ukraine: Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011–2013. Poster presentation (P-1589) 24th ECCMID. — Barcelona, Spain, 2014. — Pmid: 25823339.

30. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms / Franquet T. // Eur. Respir. J. — 2001. — № 18. — P. 196-208. — PMID: 11510793.

31. Gielen V. Azithromycin induces antiviral responses in bronchial epithelial cells / Gielen V., Johnston S., Edwards M. // Euro-

pean Respiratory Journal. — 2010. — Vol. 36. — P. 646-654. — Doi: 10.1183/09031936.00095809.

32. Infections in long-term care populations in the United States / Dwyer L.L., Harris-Kojetin L.D., Valverde R.H. et al. // J. Am. Geriatr. Soc. — 2013. — № 3. — P. 342-9. — PMID: 23496650.

33. Long Sarah S. Variability in care for children hospitalized for pneumonia: no excuses this time / Long Sarah S. // The Journal of pediatrics. — 2014. — № 165(3). — P. 427-429. — Doi: 10.1016/j.jpeds.2014.07.015.

34. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome / Menéndez R., Torres A., Zalacain R. et al. // Thorax. — 2004. — № 59. — P. 960-965. — Doi: 10.1136/thx.2003.017756.

35. Sanjeev K. Swami. Comparison of hospital-wide and age and location — stratified antibiograms of *S.aureus*, *E.coli*, and *S.pneumoniae*: age- and location-stratified antibiograms [Електронний ресурс] / Sanjeev K. Swami, Ritu Banerjee // Springerplus 2:63. — 2013. — Режим доступу до ресурсу: <http://www.springerplus.com/content/2/1/63>. Doi: 10.1186/2193-1801-2-63.

36. Shimizu T. Past, present and future of macrolide therapy for chronic rhinosinusitis in Japan [Електронний ресурс] / Shimizu T., Harumi S. // Auris Nasus Larynx. — 2015. — Режим доступу до ресурсу: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2015.08.014>.

37. Steven D. Brown. Antibacterial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolated from paediatric and adult patients as part of the PROTEKT US study in 2001–2002 / Steven D. Brown, David J. Farrell // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2004. — № 54(Suppl. S1). — P. 23-29. — Doi: 10.1093/jac/dkh311.

38. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age / Z.S. Lassi, J.K. Das, S.W. Haider et al. // Arch. Dis. Child. — 2014. — № 99. — P. 687-693.

39. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America / Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. et al. // Clin. Infect. Dis. — 2011. — Vol. 53, № 7. — P. 25-76. — Doi: 10.1093/cid/cir531.

40. Washington L. Imaging of bacterial pulmonary infection in the immunocompetent patient / Washington L., Palacio D. // Semin. Roentgenol. — 2007. — № 42. — P. 122-45. — PMID: 1739492.

41. 10th survey of antimicrobial resistance in noninvasive clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected in Belgium during winter 2007–2008 / Vanhoof R., Camps K., Carpentier M. et al. // Pathol. Biol. (Paris). — 2010. — Vol. 58, № 2. — P. 47-51. — Doi: 10.1016/j.patbio.2009.07.018.

Получено 18.04.16 ■

Мокія-Сербіна С.О., Литвінова Т.В., Гордєєва А.А.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
кафедра педіатрії, сімейної медицини та клінічної
лабораторної діагностики ФПО, м. Кривий Ріг, Україна

СУЧАСНІ АСПЕКТИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ (огляд літератури)

Резюме. У статті проаналізована поточна ситуація з антибіотикорезистентністю *S.pneumoniae*. Наведені локальні (регіональні) дані щодо чутливості пневмокока до амінопеніцилінів, макролідів, цефалоспоринів, які традиційно використовуються в схемах емпіричної антибіотикотерапії позалікарняної пневмонії у дітей віком до 5 років. Викладені основні принципи раціональної антибіотикотерапії, основані на аналізі сучасних вітчизняних і зарубіжних настанов з лікування позалікарняної пневмонії. Відзначені невеликі відмінності в схемах емпіричної антибіотикотерапії, що зумовлені особливостями локальної резистентності *S.pneumoniae* в різних країнах. Обговорюється коректність деяких положень емпіричної антибіотикотерапії позалікарняних пневмоній у дітей раннього та дошкільного віку.

Ключові слова: діти, позалікарняна пневмонія, емпірична антибіотикотерапія.

Mokiy-Serbina S.A., Litviniva T.V., Gordyeyeva A.A.
SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of MH of Ukraine»,
Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical
Laboratory Diagnostics FPE, Kryvyi Rig, Ukraine

CURRENT ASPECTS OF ANTIBIOTIC THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN OF EARLY AND PRESCHOOL AGE (Review)

Summary. In this article we analyzed current antibiotic resistance of *S.pneumoniae*. We showed local (region) data on sensitivity of pneumococcus to aminopenicillins, macrolides and cephalosporines traditionally used in schemes of empirical antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in children under 5 years. We laid basic principles of rational antibiotic therapy based on the analysis of current national and foreign guidelines on the treatment of community-acquired pneumonia. Insignificant differences in the schemes of empirical antibiotic therapy are marked due to peculiarities of local resistance of *S.pneumoniae* in different countries. We discussed propriety of some positions of empirical antibiotic therapy in children of early and preschool age.

Key words: children, community-acquired pneumonia, empirical antibiotic therapy.