

А.С. Сенаторова, д.м.н., профессор, О.Л. Логвинова, Харьковский национальный медицинский университет, М.А. Басюк, Г.Р. Муратов, Н.В. Башкирова, Е.Н. Крыжановская, Харьковская областная детская клиническая больница

Выбор стартовой антибактериальной терапии пневмонии у детей

Проблема пневмонии в практике врача-педиатра не теряет своей актуальности. Проводятся сотни исследований по изучению этиологии и патогенеза болезни, разрабатываются подходы к терапии. Вместе с тем рост заболеваемости регистрируется ежегодно.

Основная причина неудач в лечении пневмонии — постоянная борьба за существование между микроорганизмом и огромным арсеналом наследников пенициллина. К сожалению, до сих пор микроорганизм одерживает победу. По данным литературы, наиболее частым возбудителем амбулаторных пневмоний является *Streptococcus pneumoniae* — грамположительный диплококк, который вызывает пневмонию в 70-80% случаев. Второе место среди возбудителей пневмонии занимает *H. influenzae* — грамотрицательная палочка, роль которой особенно велика в раннем детском возрасте: она является причиной пневмонии в 15-20% случаев. Низкая регистрация *H. influenzae* в некоторых регионах скорее свидетельствует о ее недостаточной верификации из-за особенностей роста на питательных средах. *Mycoplasma pneumoniae* вызывает пневмонию у 10-15% населения; преимущественно поражает детей дошкольного и дошкольного возраста. Тенденция к повышению роли микоплазм в развитии пневмонии у лиц этого возраста объясняется высокой частотой пребывания в организованных детских коллективах. В некоторых случаях инфицирование микоплазмой в коллективах достигает 30-50%, а частота микоплазменной пневмонии составляет 25-30% среди всех случаев острой пневмонии. *Chlamydia pneumoniae* вызывает около 10-30% всех пневмоний в раннем детском возрасте. *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* — грамотрицательные бактерии, которые вызывают развитие пневмонии у 3-8% больных и чаще выявляются у пациентов с сопутствующим иммунодефицитом. *Staphylococcus aureus* — грамположительный кокк, обуславливающий развитие пневмонии не более чем у 5% детей с иммунодефицитным состоянием [2]. Среди возбудителей пневмонии у детей все чаще упоминаются респираторные вирусы (вирусы парагриппа, аденовирусы, вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус). Самостоятельно они редко вызывают заболевание. Чаще вирусы рассматриваются как своеобразный проводник бактериальной инфекции. Следует помнить о том, что пневмония у детей может быть обусловлена редкими на сегодня метапневмовирусом, коронавирусами и др.

Для некоторых микроорганизмов не характерно развитие бронхолегочного воспаления. Их выделение из мокроты скорее свидетельствует о контаминации материала флорой верхних отделов дыхательных путей, а не об их этиологической значимости. К ним относятся *Streptococcus viridians*, коагулазонегативные стафилококки, *Enterococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Candida spp.* [3]. Вопрос о необходимости учета этой флоры, особенно у детей раннего возраста в комплексной терапии, является предметом дискуссий до настоящего времени.

Для установления возбудителя в Украине традиционно проводят бактериологическое исследование мокроты. Определенные чувствительности микроорганизмов

к антибиотикам позволяет выявить резистентные штаммы, а антибиотограмма служит подспорьем для клинициста. Основным недостатком этого метода является его продолжительность во времени — результаты бактериологического исследования известны не ранее чем на 3-4-й день, поэтому выбор антибиотика первого ряда осуществляется эмпирически.

Эффективность медикаментозной терапии в основном зависит от правильного выбора антибактериальной терапии и обеспечения дренажа мокроты.

Почему правильно назначенная терапия не приносит желаемого результата? Наиболее распространенные причины устойчивости к терапии заключаются в особенностях реактивности микро- и макроорганизма:

- динамическое изменение спектра возбудителей;
- высокая частота атипичной флоры;
- сопутствующие иммунодефицитные нарушения;
- нарушение адекватного дренажа мокроты;
- быстрое развитие мультирезистентности флоры.

Выработка резистентности — древнейший способ защиты одних микроорганизмов от других [4]. Чем активнее антибиотик, тем неуязвимее становится бактерия. В течение 2 млрд лет своего существования бактерия приобрела способность к мутации: клеточная стенка становится устойчивой к действию любых веществ, а многие бактерии могут вырабатывать ферменты, лизирующие сложную структуру антибактериального препарата. Ген устойчивости может передаваться как из поколения в поколение, так и путем обмена генетическим материалом внутри популяции и между различными видами микроорганизмов. Такая изменчивость зачастую обуславливает неэффективность монотерапии при микробном альянсе в респираторном тракте. Преодоление резистентности путем изобретения нового антибиотика является эффективным, но очень длительным (не менее 10 лет) и дорогим (около 100 млн долларов). Поэтому стратегия каждого врача заключается в продлении процесса формирования устойчивости флоры к антибиотикам [6].

Как продлить период формирования резистентности? Прежде всего необходимо выработать несколько правил.

1. Назначение антибиотика должно иметь строгие показания. Врач обязан осознавать, что микрофлора каждого пациента, получавшего антибактериальный препарат, может приобретать устойчивость, а впоследствии влиять на чувствительность к терапии жителей данного региона.

2. Перед назначением препарата необходимо представлять спектр возможной микрофлоры и ее чувствительность в пределах страны, региона, клиники, отделения.

3. Обязательным до принятия решения о терапии является понимание спектра

антибактериальной активности, биодоступности, кратности, дозы и способа введения выбранного антибиотика.

Таким образом, для успешного эмпирического выбора антибиотика принципиальное значение имеет ориентация врача в эпидемиологической ситуации региона, включая сведения о наиболее частых возбудителях пневмонии и их антибиотикорезистентности. Также необходима правильная оценка спектра действия антибиотика, охватывающая вероятных возбудителей заболевания. Крайне важны знания о биодоступности, способности накопления в высокой концентрации в тканях, эрадикации возбудителя, длительном периоде выведения. Кроме того, изменившиеся социально-экономические условия требуют учета стоимости предполагаемого лечения.

На базе Харьковской областной детской клинической больницы ежегодно проводятся исследования спектра микрофлоры респираторного тракта и ее чувствительности.

Материалы и методы

В течение 2009-2010 гг. на базе пульмонологического и инфекционно-боксированного отделений Харьковской областной детской клинической больницы было обследовано 458 детей с диагнозом «пневмония» в возрасте от 1 месяца до 17 лет, из них 252 ребенка в 2009 г. и 206 детей в 2010 г. Для постановки диагноза пневмонии использовались клинично-рентгенологические данные согласно приказу МЗ Украины от 13.01.2005 № 18 «Протокол лечения детей с пневмонией» [1]. Всем детям проводилось бактериологическое исследование мокроты и исследование чувствительности к антибиотикам *in vitro* стандартным бактериологическим методом. Забор мокроты проводился утром до кормления ребенка.

Обследование состояло из трех этапов:

- выяснение спектра высеваемых возбудителей у детей, страдающих пневмонией;
- определение чувствительности флоры, высеваемой у детей с пневмонией, к антибиотикам *in vitro*;



А.С. Сенаторова

- изучение терапевтической эффективности и переносимости комбинированной терапии Амоксиклав (внутривенно) + Азитросандоз (per os) у детей с осложненной пневмонией.

Данные анализа этиологической структуры пневмонии представлены на рисунке 1. В 2010 г. у детей достоверно чаще ($p < 0,05$) высевались *S. pneumoniae* (48; 24%), α -гемолитический стрептококк (49; 25%) и *K. pneumoniae* (48; 24%). Отмечено снижение доли грамотрицательной флоры в пейзаже возбудителей пневмонии ($p < 0,05$). Несколько реже выявляли *H. influenzae* (13; 6%; $p < 0,05$). *E. coli* преобладала у детей первых трех лет жизни, и ее частота достоверно не отличалась от таковой в 2010 г. (11 против 9% в 2009 г.; $p > 0,05$).

При проведении бакпосева мокроты в 2010 г. у 197 (95,6%) детей регистрировалась ассоциированная флора. В микробный пейзаж чаще входили пневмококки, стафилококки, стрептококки, *H. influenzae*, реже *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*. У 162 детей (78,6%) в мокроте выявлены грибы рода *Candida*.

При исследовании динамики бактериологического пейзажа респираторного тракта у детей с осложненной пневмонией за 2010 г. выявлено, что у 54,5% пациентов *S. pneumoniae* определялся в структуре ассоциаций с *H. influenzae* (13,5%) и *S. aureus* (27,4%). Ассоциированное существование микроорганизмов отягощалось развитием перекрестной резистентности у возбудителей, составляющих альянс, что значительно снижало возможности антибактериальной терапии.

Вторым шагом в исследовании было определение чувствительности к антибиотикам возбудителей (рис. 2). Отмечено некоторое улучшение чувствительности кокковых возбудителей по сравнению с

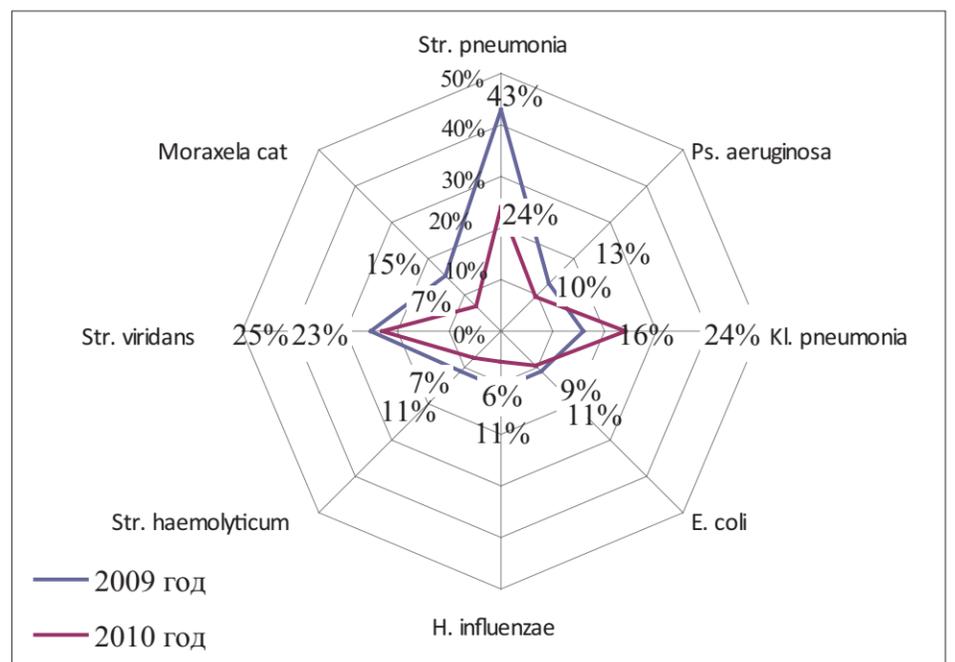


Рис. 1. Сравнительная характеристика этиологической структуры пневмонии у детей в 2009 и 2010 годах по данным бактериологического анализа мокроты

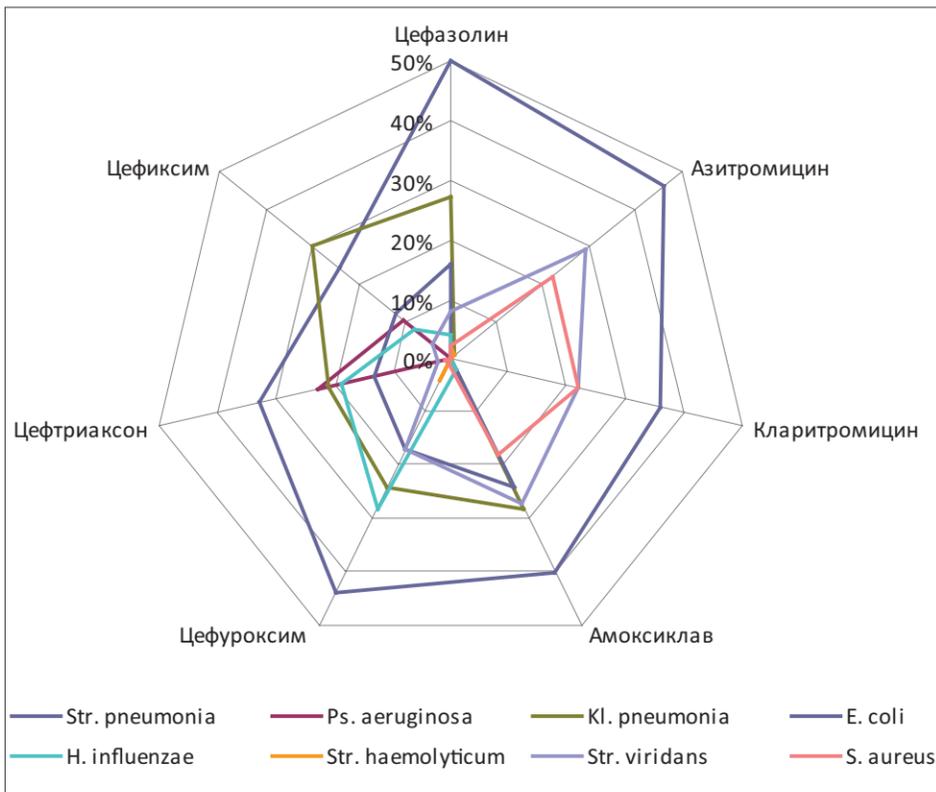


Рис. 2. Спектр чувствительности высеваемой флоры у детей с пневмонией в 2010 г. по данным бактериологического анализа мокроты

2009 годом к цефуроксиму – 58% (в 2009 г. – 44%; $p < 0,05$), Амоксицилаву – 68% (в 2009 г. – 45%; $p < 0,05$). Наблюдалось некоторое повышение резистентности пневмококка к цефазолину (задержка роста 54% в 2010 г. против 46% в 2009-м). В 2010 г. в четырех случаях (2%) ассоциированного пейзажа вокруг дисков с цефазолином, в двух случаях – вокруг дисков с цефтриаксоном (1%) и еще в двух (1%) – вокруг дисков с цефуроксимом рост колоний *S. pneumoniae* усиливался. Чувствительность кокковой флоры к азитромицину достоверно не изменилась (56% в 2010 г. против 46% в 2009 г.).

H. influenzae у детей с пневмонией была наиболее чувствительна к цефуроксиму (75%). Несколько ниже определялась чувствительность к цефтриаксону и цефепиму. Выявлена высокая резистентность гемофильной палочки к цефазолину. Чувствительность к защищенным пенициллинам *H. influenzae* значительно повысилась в 2010 г. (75 против 45% в 2009 г.). Такая динамика, вероятно, обусловлена более редким назначением этой группы препаратов в клинике в связи со сложностями дозирования препарата у детей младшего возраста и необходимостью введения защищенных пенициллинов ex tempore. Защищенные пенициллины следует рассматривать в качестве препаратов выбора для лечения пневмонии у детей на 2011 г.

Третьим этапом исследования было выявление эффективности и безопасности комбинации Амоксицилав (в/в) + Азитросандоз при лечении пневмонии у детей. Клиническое исследование проводилось у 30 детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Дополнительные антибактериальные препараты не использовались. Продолжительность курса терапии составляла 5-7 дней. На 3-й, 5-7-й день терапии и спустя 12-14 дней после завершения лечения был проведен осмотр детей.

Почему при лечении осложненной пневмонии у детей была выбрана комбинация Амоксицилав (в/в) + Азитросандоз?

1. Комбинированная терапия рекомендована в протоколе лечения и диагностики осложненной пневмонии у детей.

2. Регистрируется значительное повышение устойчивости пневмококков к цефалоспорином I поколения, а также резистентности кокковой флоры к цефалоспорином II поколения.

3. Доказана антибактериальная активность Амоксицилава против основных возбудителей пневмонии.

4. Выявлена высокая частота атипичной флоры в генезе заболевания.

5. Доказана высокая биодоступность и антибактериальный эффект Азитросандоза против хламидии и микоплазмы.

6. Существует возможность сокращения сроков терапии осложненной пневмонии, предупреждения развития резистентной микрофлоры.

При поступлении в стационар дети жаловались на кашель (100%), повышение температуры тела до субфебрильных (33%) и фебрильных цифр (60%), слабость и снижение аппетита (58%). 30% пациентов предъявляли жалобы на боль в ушах, а у двух больных имели место проявления конъюнктивита.

Комбинированная терапия препаратами Амоксицилав (в/в) + Азитросандоз была назначена с первых часов поступления в стационар. Все дети удовлетворительно переносили лечение. У одного ребенка появилась аллергическая сыпь в виде крапивницы, что требовало исключения данного пациента из дальнейшего обследования. У этого ребенка имела место аллергическая реакция на некоторые продукты питания.

На фоне проводимой комбинированной терапии препаратами Амоксицилав (в/в) + Азитросандоз к третьим суткам лечения у всех детей нормализовалась температура тела, у 96% улучшилось самочувствие, у 93% кашель стал продуктивным. У 23 (83%) пациентов отмечена положительная динамика физикальных симптомов (рис. 3).

Через 7 дней после начала лечения исчезли проявления интоксикационного синдрома (96%), повысился аппетит, дети стали более активными. Кашель отсутствовал у 73% детей, у остальных пациентов он был редким (13%). У 3 (10%) детей на фоне лечения выявлены умеренные признаки диспепсии, однако их самочувствие нарушено не было, что дало основание продолжить курс лечения.

Через 2 недели после окончания лечения отмечалось рассасывание инфильтрации у всех детей, получивших полный курс комбинированной терапии, не было необходимости проведения повторного курса лечения антибактериальными препаратами.

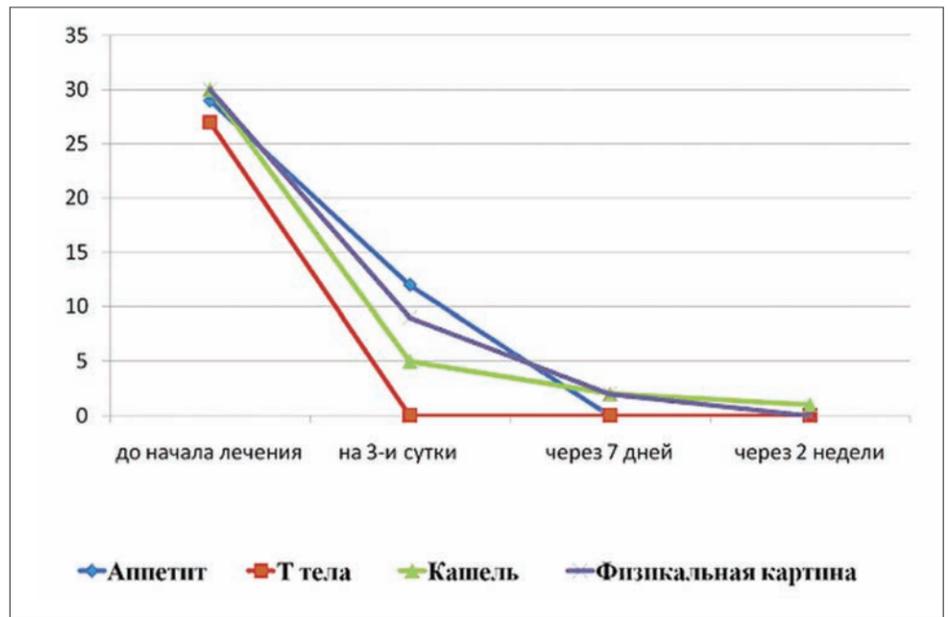


Рис. 3. Динамика симптомов пневмонии у детей, получавших комбинированную терапию комбинацией Амоксицилав (в/в) + Азитросандоз

Выводы

• За последние годы регистрируется рост заболеваемости детей пневмонией, увеличивается частота осложненной пневмонии.

• Отмечается тенденция к постоянному изменению чувствительности микрофлоры респираторного тракта к антибиотикам, что требует мониторинга этих показателей в пределах области, района, клиники и даже отделений клиники.

• Комбинированная терапия препаратами Амоксицилав (в/в) + Азитросандоз может быть рекомендована в комплексной терапии у пациентов с осложненной пневмонией.

• Доказана хорошая переносимость и безопасность применения комбинированной

терапии препаратами Амоксицилав (в/в) + Азитросандоз в условиях стационара.

Литература

1. Наказ МОЗ України від 13.01.2005 № 18 «Протокол лікування дітей з пневмонією».
2. Практическая пульмонология детского возраста / В.К. Таточенко, С.В. Рачинский, И.К. Волков, А.М. Федоров / Под ред. В.К. Таточенко. – М.: Медицина, 2000. – 261 с.
3. Березняков И.Г. Резистентность к антимикробным препаратам: механизмы возникновения и клиническое значение, 2006. – 72 с.
4. Майданик В.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. – К.: Видавництво «Аспект-Поліграф», 2003. – 177 с.
5. Волосовец А.П., Кривоустов С.П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии, 2007. – 183 с.
6. Мостовой Ю.М. Рациональная антибактериальная терапия пневмоний, 1998. – 32 с.
7. Окороков А.Н. Пульмонология. Диагностика болезней внутренних органов. – М.: Медицинская литература, 2000. – С. 1-54.

АзитроСАНДОЗ
Азитромицин

- ПРОСТО!
для детей - 10 мг/кг массы тела
- ЗРУЧНО!
СУСПЕНЗИЮ МОЖНО ПРИЙМАТИ РАЗОМ З ЇЖЕЮ*

* 2 инструкции до використання препарату
У.С. ІІА/4784/02/01, ІІА/4784/02/02 № 28.09.2007
4-02-АЗД-0611. Відшукатись за рецептом лікаря. Інформація для спеціалістів.

SANDOZ
Здорові рішення

Представництво в Україні:
03056, м. Київ, вул. Польова, 24-Д.
Тел.: (044) 495 28 66, тел./факс: (044) 495 29 43