

А.Е. Абатуров, д.м.н., профессор, О.Н. Герасименко, Е.А. Агафонова, Днепропетровская государственная медицинская академия;
Ю.Е. Давыдов, КУ «Городская детская клиническая больница №1» г. Днепропетровска

Лечение неосложненных форм пневмонии у детей раннего возраста

С появлением новых пероральных антибиотиков, характеризующихся хорошими фармакокинетическими свойствами и безопасностью, стало возможным более частое назначение антибиотиков внутрь при воспалительных заболеваниях респираторного тракта. Парентеральный путь введения антибиотиков, зарекомендовавший себя как основной при лечении тяжелых форм (точность дозирования, высокие пиковые концентрации), в ряде случаев у детей может быть заменен на пероральный как наиболее щадящий, исключающий психотравмирующий эффект, вероятность послеинъекционных осложнений и парентерального переноса инфекции. Все это вызывает необходимость дифференцированного подхода к выбору методов введения антибиотиков у детей и разумного ограничения показаний к назначению препаратов парентерально.

В Украине зарегистрировано около 15 пероральных цефалоспоринов, которые выпускаются в форме таблеток или капсул, а также в виде порошка для приготовления суспензии для детей раннего возраста. Пероральные цефалоспорины классифицируются так же, как и парентеральные, то есть по поколениям, хотя имеются определенные различия в антимикробных свойствах между пероральными и парентеральными препаратами одной генерации. Первая генерация пероральных цефалоспоринов представлена препаратами цефалексин и цефадроксил, оказывающими преимущественно действие на грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки, пневмококки), причем их активность ниже по сравнению с пенициллинами. В то же время эти препараты относительно стабильны к гидролизу стафилококковыми бета-лактамазами. Активность цефалоспоринов I генерации против грамотрицательных бактерий слабая, в основном они действуют на *M. catarrhalis*, а также внебольничные штаммы кишечной палочки. Другие энтеробактерии, а также гемофильная палочка устойчивы к цефалоспорином I генерации. Антимикробная активность цефалексина и цефадроксила практически одинакова, основные различия между препаратами связаны с их фармакокинетикой: цефадроксил характеризуется более длительным периодом полувыведения и дозируется с интервалом 12 ч в отличие от цефалексина, который назначается каждые 6 ч. Вторая генерация пероральных цефалоспоринов представлена двумя препаратами — цефуросим аксетилом и цефаклором. Цефаклор по сравнению с цефуросим аксетилом характеризуется слабой активностью против гемофильной палочки и некоторых энтеробактерий (*Klebsiella* spp., *Salmonella* spp.). По действию на грамположительные бактерии цефуросим аксетил также имеет преимущество перед цефаклором. Цефуросим активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: *S. aureus* и *S. epidermidis* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу), *Streptococcus* spp., *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*; аэробных грамотрицательных бактерий: *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis* и др. В связи с этим область клинического применения цефаклора больше соответствует цефалоспорином I поколения. Цефуросим аксетил является пролекарством и при приеме внутрь метаболизирует в стенке кишки до активного соединения — цефуросима. К III поколению пероральных цефалоспоринов относятся цефиксим, цефтибутен, цефподоксим проксетил. В отличие от парентеральных цефалоспоринов III поколения пероральные препараты обладают более слабой активностью в отношении стрептококков/пневмококков и практически лишены антистафилококковой активности. Кроме того, пероральные препараты существенно слабее действуют на некоторые энтеробактерии — *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *C. freundii* — и не активны против неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.). Уровень антимикробной активности цефиксима и цефподоксима проксетила примерно одинаковый,

и оба препарата превосходят цефтибутен. Все пероральные цефалоспорины III генерации характеризуются более длительным (по сравнению с препаратами I-II генерации) периодом полувыведения, поэтому могут дозироваться каждые 12-24 ч. Пероральные цефалоспорины всех генераций имеют преимущественно почечный путь элиминации, поэтому при нарушении функции почек следует уменьшать их дозу. Клиническое применение пероральных цефалоспоринов определяется спектром их антимикробной активности. Основным показанием для пероральных цефалоспоринов I генерации являются стрептококковые или стафилококковые инфекции. Наиболее широко в амбулаторной практике применяются пероральные цефалоспорины II генерации, причем по уровню антимикробной активности и фармакокинетике цефуросим аксетил значительно превосходит цефаклор. Цефуросим аксетил в настоящее время рассматривается как основной препарат для лечения любых внебольничных респираторных инфекций (наряду с амоксициллин/клавулатаном), при внебольничной пневмонии и хроническом бронхите он является препаратом выбора. Применение пероральных цефалоспоринов III генерации при воспалительных заболеваниях респираторного тракта ограничено из-за невысокой активности в отношении пневмококков.

При выборе лекарственного средства для приема внутрь следует отдавать предпочтение тем антибиотикам, которые демонстрируют идентичный либо близкий к антибиотикам, вводимым парентерально, спектр антимикробной активности. Особое значение имеет режим дозирования; дополнительные преимущества в этой связи приобретают пролонгированные формы антибиотиков, принимаемые один или два раза в сутки, высокая биодоступность, низкая токсичность, минимальный уровень лекарственных взаимодействий. Пероральная антибактериальная терапия как стартовое лечение показана прежде всего при легких и среднетяжелых формах болезни, в том числе при неосложненной пневмонии. Сравнительное изучение бактериологической активности цефалоспоринов I, II и III генераций по отношению к бактериям, выделяемым при бронхолегочных заболеваниях у детей, позволило установить высокую бактериологическую активность цефалоспоринов II поколения. При этом отсутствует существенная разница в активности парентеральных и пероральных форм антибиотиков по отношению к основным этиологически значимым микробам при данной патологии. Все это обосновывает применение пероральных форм цефалоспориновых антибиотиков II генерации при бронхолегочных заболеваниях у детей.

В связи с этим для лечения неосложненных форм пневмонии у детей раннего возраста мы выбрали пероральный цефалоспорин II генерации цефуросим аксетил (препарат Цефутил, «Мегаком»). Цефутил обладает бактерицидным механизмом действия, характеризуется пролонгированной фармакокинетикой, создает высокие концентрации в крови и очагах воспаления, в бронхах и мокроте.

Материалы и методы

В исследование включили 38 детей раннего возраста (от года до 3 лет) с пневмонией, которые находились на лечении в отделении респираторной патологии Городской детской клинической больницы №1 г. Днепропетровска. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, клинических проявлений и параклинических исследований. Цефутил назначался внутрь по 125 мг 2 раза в сутки — детям в возрасте от 6 месяцев до 2 лет и по 250 мг — детям старше 2 лет; препарат принимался после еды. Длительность курса лечения определялась достижением стойкой нормализации температуры тела, положительной динамикой физикальных данных и составила в среднем $8,2 \pm 1,7$ дня. Все дети наряду с Цефутилом получали комплексную терапию, включающую муколитическую, витаминотерапию, оральную дезинтоксикационную терапию, физиотерапевтические процедуры. До поступления в отделение амбулаторное лечение детей проводилось на протяжении $3,7 \pm 1,2$ дня. В динамике болезни до лечения и на 10-12-й день терапии всем больным детям проводились следующие исследования: общий анализ крови, биохимическая гепатограмма и нефрограмма с определением уровня билирубина, трансаминаз, креатинина, мочевины, остаточного азота, рентгенограмма органов грудной клетки. Бактериологическое исследование мокроты проводилось при появлении влажного кашля (забор мокроты осуществлялся при помощи приспособления для отсасывания слизи).

Клиническую эффективность антибиотика Цефутил оценивали с помощью комплекса клинико-параклинических показателей через 72 ч терапии, на 5, 7, 10-й и 15-й день после включения в терапию антибиотика. Препарат считали клинически эффективным, если полностью исчезали симптомы заболевания или значительно уменьшалась их выраженность, нормализовались показатели гемограммы, рентгенограммы органов дыхания после окончания курса лечения. Безопасность терапии оценивали по частоте возникновения побочных реакций, их выраженности, необходимости отмены препарата.

Результаты и обсуждение

Результаты клинико-рентгенологического обследования позволили диагностировать у 35 детей (92,1%) очаговую пневмонию, у 3 (7,9%) — сегментарную. Чаще пневмонический очаг локализовался в правом легком (57,8% — 22), чем в левом (18,4% — 7), двустороннее поражение имело место у 9 больных детей. Неосложненная форма пневмонии наблюдалась у 27 (71,1%) детей, в терапию которых был включен Цефутил в качестве стартового антибиотика. В клинической картине большинства наблюдаемых больных до начала лечения доминировали симптомы умеренной интоксикации и дыхательной недостаточности: субфебрильная или фебрильная лихорадка в течение 4-5 дней, бледность и мраморность кожи, изменение поведения (признаки возбуждения или апатии), снижение аппетита. Смешанная одышка была нерезко выраженной и непостоянной. Практически у всех больных в начале заболевания кашель был сухой, затем влажный. Перкуторно над легкими

локально отмечалось укорочение перкуторного тона, над остальными участками — либо легочный звук (15 детей), либо коробоочный (12 детей). Аускультативно в зоне укорочения выслушивались мелкопузырчатые влажные хрипы — у 17 больных, крепитирующие — у 6, ослабленное дыхание — у 4 детей. Физикальные изменения наблюдались в среднем на протяжении 10-12 дней. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы соответствовали выраженности интоксикационного синдрома, дыхательной недостаточности и проявлялись тахикардией (100%), приглушенностью сердечных тонов (44,4%). Изменения периферической крови большинства больных до начала лечения носили выраженный воспалительный характер: лейкоцитоз у 23 детей (85,2%) — $9,2 \pm 1,9 \times 10^9$ /л; нейтрофилез у 21 (77,8%), в т.ч. со сдвигом влево у 13 (48,1%); значительное повышение СОЭ у 21 ребенка — $12,7 \pm 4,5$ мм/ч, нормохромная анемия у 7 больных (26%). Показатели биохимической гепатограммы и нефрограммы до начала лечения регистрировались в пределах возрастной нормы.

Через 3 дня после начала лечения у 25 из 27 (92,5%) пациентов отмечалась положительная клиническая динамика течения болезни: уменьшились проявления интоксикационного синдрома, температура тела нормализовалась либо снизилась до субфебрильных величин (в среднем составила $37,2 \pm 0,21^\circ\text{C}$), повысился аппетит, уменьшились слабость и недомогание, дети стали более активными, что позволило продолжить антибиотикотерапию, назначенную эмпирически. Нормализация физикальных изменений в легких отмечалась в среднем к 7-10-му дню лечения. На седьмой день терапии отмечалась положительная динамика гематологических показателей: количество лейкоцитов уменьшилось и в среднем составило $7,2 \pm 0,9 \times 10^9$ /л, СОЭ снизилась до $4,7 \pm 2,1$ мм/ч. Контрольная рентгенография органов грудной клетки, проведенная на 10-й день терапии, показала полное исчезновение очага пневмонической инфильтрации легких у 21 больного, у остальных отмечалось уменьшение инфильтративных теней. Показатели биохимической гепато- и нефрограммы в динамике заболевания оставались в пределах возрастной нормы. Микробиологическое исследование мокроты проведено лишь у 7 (25,9%) детей. Выделены *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *S. epidermidis*; *H. influenzae*. Во всех случаях выделенные микроорганизмы были чувствительны к Цефутилу. Все дети хорошо переносили препарат Цефутил, побочных реакций не зарегистрировано.

Выводы

1. Применение пероральных цефалоспоринов II генерации можно считать одним из перспективных направлений современной антимикробной терапии в пульмонологии в связи с их высокой клинической эффективностью при лечении неосложненных форм пневмонии у детей, благоприятной фармакокинетикой и фармакодинамикой, отсутствием выраженных побочных эффектов.

2. Клиническое исследование применения перорального цефалоспорина II генерации Цефутила в качестве стартового антибиотика при лечении неосложненных форм пневмонии у детей раннего возраста показало его высокую эффективность (92,5%), оптимальные фармакокинетические свойства (щадящий метод лечения в связи с пероральным приемом и возможностью применения 2 раза в сутки, высокая бактерицидность), безопасность, хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов.