

Инфекции дыхательных путей в детском возрасте: от теории к практике

12 февраля в г. Донецке состоялся научно-практический семинар «Вопросы рациональной антибиотикотерапии и иммунопрофилактики распространенных инфекций дыхательных путей в детском возрасте», на котором были заслушаны доклады ведущих специалистов и ученых Украины в области педиатрии.

Заведующий кафедрой пропедевтической педиатрии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Евгений Исаакович Юлиш в своем докладе на примере нескольких клинических случаев показал необходимость рационального подхода к назначению антибактериальных средств.



— В Украине в 2011 году зарегистрировано 89,5 тыс. случаев пневмоний (10,49 на 1 тыс. детей). Только в Донецкой области ежегодно болеют около 9 тыс. детей. Вполне естественно, что в комплексном лечении респираторных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей врачи используют антибактериальные препараты. Несмотря на то что группа антибиотиков насчитывает большое количество различных по механизму действия препаратов, на сегодня все больше возрастает проблема антибиотикорезистентности.

Нерациональное использование антибиотиков в различных сферах деятельности человека (медицина, сельское хозяйство и др.) приводит к появлению у микроорганизмов защитных механизмов на генетическом уровне, и не только на уровне одного вида, а всего биоценоза.

Наиболее частыми проявлениями острых респираторных инфекций (ОРИ) в педиатрической практике являются острый фарингит, острый тонзиллит, острый средний отит (ОСО), острый риносинусит (ОРС), острый бронхит и внебольничная пневмония (ВП).

Показаниями к назначению антибактериальной терапии при ОСО являются: фебрильная лихорадка в течение суток, постоянный крик ребенка, связанный с сильной болью в ухе, выраженная интоксикация, появление гноетечения из уха, при отоскопии — выраженная гиперемия и выбухание барабанной перепонки, ее перфорация с гнойным отделяемым. Согласно руководству подкомитета по ведению ОСО у детей США (Pediatrics 2004) детям первого полугодия жизни антибиотик назначается даже в том случае, если диагноз сомнителен; в возрасте от 6 мес до 2 лет антибиотик назначается всем детям, у которых диагноз очевиден, а при сомнительном диагнозе антибактериальная терапия используется при тяжелом течении, в остальных случаях показано наблюдение в течение 48-72 ч; в возрасте 2 лет и старше сомнительный диагноз допускает наблюдение на протяжении 48-72 ч, при очевидном диагнозе ОСО антибиотик однозначно показан при тяжелом течении, а при легком и среднетяжелом течении заболевания возможна выжидательная тактика и наблюдение на протяжении 48-72 ч.

При ОРС у 90% больных ОРИ в околоносовых пазухах при обследовании определяется отек, катаральное воспаление и застой, т.е. вирусная этиология, и только у 2-10% таких пациентов развивается вторичное микробное гнойное воспаление, требующее назначения системной антибиотикотерапии. Показаниями к антибактериальной терапии ОРС является: нарастание интоксикации, повторное повышение температуры тела, длительность симптоматики более 7 суток, гнойное отделяемое из носа, двухфазное течение с ухудшением через 5 и более суток, наличие гнойного секрета и болевого синдрома, особенно монологического, усиливающегося при локальной перкуссии, гиперемия и отек слизистой оболочки носа, гнойное отделяемое в носовых ходах при риноскопии, утолщение слизистой до 6 мм и более, затемнение пазухи или пазух, появление уровня экссудата при рентгенологическом исследовании пазух носа.

Антибиотикотерапия у детей при ОРИ нижних дыхательных путей бактериальной этиологии назначается в случаях, если длительно сохраняется сухой или продуктивный кашель, «воспалительные» изменения в лейкоцитограмме и повышенная СОЭ, СРБ >30 мг/л, уровень прокальцитонина >2 нг/мл.

Согласно протоколу оказания помощи детям с ВП, утвержденному приказом МЗ Украины № 18 от 13.01.2005 г., к основным группам антибиотиков, которые могут использоваться для лечения этой патологии, относятся (в ранжированной последовательности): полусинтетические пенициллины, полусинтетические пенициллины с клавулановой кислотой, цефалоспорины, макролиды, аминогликозиды I-III поколений, метронидазол, фторхинолоны в случаях тяжелого течения с угрозой для жизни (назначаются детям с 12 лет).

В схемах лечения ОРИ с локализацией в верхних дыхательных путях, утвержденных приказом МЗ Украины № 181 от 24.03.2009 г. «Об утверждении протоколов оказания медицинской помощи по специальности «отоларингология», β-лактамы антибиотиков являются препаратами первой линии, а макролиды могут быть как препаратами первого выбора, так и альтернативными антибиотиками.

На сегодня среди большого разнообразия различных антибактериальных препаратов практически врачи-педиатры должны в первую очередь обращать внимание на доказанную эффективность данного лекарственного средства в клинических исследованиях и повседневной практике. Компания «Сандоз» предлагает линейку антибактериальных препаратов, которые могут применяться в различных ситуациях.

Препарат Оспамокс, содержащий амоксициллин, используется в качестве терапии первой линии для лечения бактериальных заболеваний органов дыхания ранее здоровых и/или иммунизированных детей с легкой и среднетяжелой ВП, вызванной *S. pneumoniae*. В отличие от других аналогичных препаратов выпускается в различных формах (порошок для приготовления оральной суспензии, капсулы, таблетки в оболочке, диспергируемые таблетки), что обеспечивает индивидуальный подход к лечению и точность дозирования у детей до 12 лет, когда доза должна рассчитываться на 1 кг массы тела. Наличие диспергируемых форм препарата Оспамокс для энтерального применения с улучшенной фармакокинетикой и фармакодинамикой позволяет повысить абсорбцию препарата, оптимизировать его фармакокинетику и биодоступность активных компонентов, уменьшить количество нежелательных реакций и тем самым улучшить комплаенс. Кроме всего прочего, следует сказать, что препарат выпускается в Австрии, что гарантирует его высокое качество и, соответственно, хорошую переносимость пациентами.

К сожалению, на сегодня распространенность устойчивых к аминопенициллину штаммов бактерий довольно высока.

Амоксициллин/клавуланат является антибиотиком выбора для проведения стартовой терапии детей с бактериальными респираторными инфекциями согласно международным и национальным рекомендациям и протоколам, а также рекомендации ВОЗ по лечению заболеваний органов дыхания. Спектр активности амоксициллина/клавуланата включает всех возбудителей, имеющих практическое значение в развитии внебольничных инфекционных заболеваний органов дыхания: ОРС, бактериального ОРС (острого и хронического), рецидивирующего тонзиллофарингита, обострений хронического бронхита и ВП (за исключением возбудителей, локализующихся внутриклеточно) как у детей, так и у взрослых. Амоксициллин/клавуланат особенно эффективен у часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями детей, для которых характерны скомпрометированный преморбидный фон, проведение антибактериальной терапии на протяжении предыдущих трех месяцев, перенесенная ВП в течение последнего года в анамнезе (у трети из них).

Компанией «Сандоз» были разработаны парентеральные и пероральные лекарственные формы амоксициллина/клавуланата — препарат Амоксиклав® (порошок для приготовления суспензии, таблетки в оболочке и диспергируемые таблетки). Основными преимуществами препарата

Амоксиклав® в форме суспензии является возможность проведения полного курса лечения ребенка в возрасте до 12 лет 1 упаковкой и наличие специальной пипетки, которой удобно точно дозировать препарат и предотвращать срыгивание у маленьких детей. Диспергируемые таблетки Амоксиклав® Квиктаб обладают высокой биодоступностью при энтеральном приеме и хорошо проникают во все ткани и жидкости организма, что определяет высокую концентрацию антибиотика в зоне микробного поражения. Наличие двух лекарственных форм (парентеральной и пероральной) у препарата Амоксиклав® делает возможным его применение при проведении ступенчатой антибактериальной терапии и обеспечивает преемственность лечения. Дозы препарата Амоксиклав® зависят от возраста ребенка, тяжести патологического процесса.

В последние годы согласно результатам исследований, проводившихся на базе нашей кафедры в 2001-2012 гг., отмечается значимый рост распространенности патологии органов дыхания у детей и взрослых, вызываемой так называемыми атипичными внутриклеточными персистирующими микроорганизмами — *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*. Указанные возбудители пневмонии у детей в возрасте 1-6 мес выявляются более чем у 10-20%. Чаще всего это *C. trachomatis*, реже — *Mycoplasma hominis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, которые определяются более чем у трети детей, больных ВП, в возрасте от 1 года до 6 лет. В школьном возрасте (7-15 лет) частота пневмоний, вызываемых этими инфекционными агентами, составляет соответственно до 24%, нередко в ассоциации с внеклеточными бактериями — стрептококком, гемофильной палочкой, стафилококком.

В современной педиатрической практике при заболеваниях, вызванных внутриклеточной флорой (хламидии, микоплазма), только макролиды являются препаратами выбора, так как тетрациклины и фторхинолоны не могут применяться у детей. Из макролидов наиболее эффективен азитромицин, который действует как на внеклеточную (*S. pneumoniae*, пиогенный стрептококк, гемофильная палочка), так и на внутриклеточную флору (микоплазма и хламидии), в том числе и на респираторные инфекции.

Азитромицин обладает не только антибактериальными свойствами. В отличие от других макролидов азитромицин достаточно быстро проникает в лейкоциты, посредством которых целенаправленно попадает в очаг воспаления и медленно выделяется. В фармакокинетических исследованиях было установлено, что концентрация азитромицина в тканях значительно выше (в 50-100 раз), чем в плазме крови. Это уменьшает количество побочных реакций и повышает эффективность лечения. Азитромицин включен в отечественные и зарубежные стандарты лечения при ОРИ, в том числе и при ВП. Его эффективность доказана в клинической практике. В США в 2005 г. пероральная форма азитромицина была основным рекомендованным препаратом для стартовой терапии указанного заболевания (Hospital Medicine Consensus Reports, 2005). В последних согласительных рекомендациях Американского общества инфекционистов/Американского торакального общества (2007) азитромицин рекомендован в качестве стартового препарата при эмпирической терапии лиц, не имеющих сопутствующих заболеваний и не получавших антибиотиков в последние 3 мес.

Препарат Азитро САНДОЗ® выпускается в форме таблеток в оболочке по 250 и 500 мг и порошка для приготовления оральной суспензии по 100 и 200 мг азитромицина в 5 мл раствора. Препарат хорошо переносится, не вызывает тяжелых побочных реакций у детей, не влияет на биоценоз кишечника, что позволяет использовать его у детей в возрасте до 1 года. Также суспензия удобна для применения у детей различных возрастных групп. Обе формы суспензии Азитро САНДОЗ® легко готовятся, для приготовления суспензии достаточно просто добавить 10 мл воды к сухому порошку и перемешать. Кроме того, суспензия Азитро САНДОЗ® является единственной суспензией азитромицина моногидрата в Украине. В соответствии с информацией, содержащейся в краткой характеристике



SANDOZ
a Novartis company

продукта (SmPC), суспензия азитромицина моногидрата может приниматься вместе с едой.

В 2012 году на базе городской детской клинической больницы № 2 г. Донецка проводилось бактериологическое исследование мокроты и чувствительности к антибиотикам выделенной флоры у 30 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с рентгенологически подтвержденной пневмонией. Всем детям выполнялось ПЦР-исследование мокроты для определения ДНК *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Все дети с ВП получали Амоксиклав®, а в случае наличия хламидийной или микоплазменной флоры – азитромицин (Азитро САНДОЗ®).

Общая продолжительность лечения препаратом Амоксиклав® составила в среднем 9 суток. При ВП, вызванных *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, Азитро САНДОЗ® применялся в течение 10 дней. В результате исследования были выделены следующие возбудители: *S. pneumoniae* (у 73% детей), *H. influenzae* (7%), *S. pneumoniae* (18%); *M. pneumoniae* (10%). В 100% случаев отмечалась чувствительность к препарату Амоксиклав® выделенной флоры. На фоне проводимого лечения у всех детей наблюдалась положительная динамика: улучшение общего состояния, уменьшение кашля, снижение температуры тела и купирование одышки, которые наступали после 2-3-го дня приема антибиотика. Полная нормализация состояния и температуры тела, уменьшение хрипов в легких выявлены после 5-7-го дня терапии. Нормализация показателей периферической крови, полное исчезновение хрипов и рассасывание инфильтративных теней в легких отмечались у всех детей по окончании комплексного лечения пневмонии. Выздоровление наступало у всех детей, смена антибиотика в процессе лечения не требовалась. Препараты Амоксиклав® (амоксциллин/клавуланат) и Азитро САНДОЗ® (азитромицин) отличались хорошей переносимостью. При этом побочные реакции не наблюдались. Таким образом, на основании проведенных нами исследований был сделан вывод, что Амоксиклав® доказал свою эффективность и безопасность в качестве препарата первого ряда при лечении ВП у детей. В случае сочетания внеклеточной (стрептококк, моракселла, гемофильная палочка) и внутриклеточной флоры (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) целесообразно сочетанное лечение препаратом Амоксиклав® и макролидами, например препаратом Азитро САНДОЗ®.

Следует отметить, что в линейке продуктов компании «Сандоз» достойное место занимает препарат Цефуроксим САНДОЗ® (цефуроксима аксетил) – цефалоспорины II генерации, обладающий высокой активностью к грамположительным возбудителям (стрептококки, стафилококки, включая PRSA) и эффективный в отношении грамотрицательных микробных агентов (*H. influenzae*,

M. catarrhalis, *E. coli*, *P. mirabilis*, включая β-лактамазообразующие штаммы), т.е. флоры, преимущественно вызывающей внебольничные поражения органов дыхания. Высоко устойчив к бактериальным бета-лактамазам.

Заведующий кафедрой факультетской педиатрии и медицинской генетики Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Евгеньевич Абатуров в своем докладе обратил внимание слушателей на вопросы профилактики респираторных инфекций у детей.



— В условиях, когда наблюдается увеличение контингента детей, часто болеющих острыми респираторными инфекциями, понимание клиницистами механизмов защиты респираторного тракта от инфекционных агентов приобретает особую актуальность.

Одним из эффективных и безопасных подходов к профилактике и лечению острых и рецидивирующих

инфекций респираторного тракта (ИРТ) является применение бактериальных лизатов, которые представляют собой комбинацию бактериальных антигенов, получаемых из инактивированных патогенных микроорганизмов.

Наиболее изученным и эффективным бактериальным лизатом является OM-85 – бактериальный лизат, разработанный швейцарской компанией OM Фарма и представленный в Украине под торговым названием Бронхо-мунал®.

Бронхо-мунал® (OM-85) – бактериальный лизат, получаемый методом химического лизиса грамположительных и грамотрицательных бактерий – 8 видов (21 штамм) наиболее частых возбудителей ИРТ (*Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* и *Staphylococcus aureus*). Детская лекарственная форма препарата Бронхо-мунал® (OM-85) содержит 3,5 мг бактериального экстракта, взрослая форма – 7 мг.

В отличие от бактериальных лизатов, полученных с помощью механического лизиса, OM-85 защищен от разрушения желудочным соком и пищеварительными ферментами, поэтому принимается перорально и работает на уровне крупнейшего скопления лимфоидной ткани – пейеровых бляшек слизистой оболочки пищеварительного тракта. Защитный эффект бактериального лизата OM-85 достигается прежде всего благодаря его иммуномодулирующему действию в отношении как гуморального, так и клеточного ответа. В частности, в недавних исследованиях было установлено, что иммунопротектор-

ные эффекты OM-85 опосредуются стимуляцией ответа Т-хелперов 1 типа (Th1) и индукцией синтеза В-клетками иммуноглобулинов, преимущественно IgA. Параллельно с влиянием на клеточный ответ OM-85 также повышает врожденный иммунитет в легких посредством стимуляции активности фагоцитов и, следовательно, усиления деструкции патогенных микроорганизмов.

Эффективность OM-85 как иммуностимулятора изучалась в многочисленных клинических исследованиях и анализировалась в систематических обзорах.

В настоящее время проведено около 300 научных исследований, посвященных изучению эффективности данного препарата в терапии, направленной на предупреждение развития острых респираторных инфекций у детей, из которых более 40 – контролируемые рандомизированные исследования.

OM-85 отличается от аналогов тем, что имеет длительный положительный опыт использования (около 30 лет). Ежегодно во всем мире более 3,6 млн пациентов (взрослые и дети) принимают указанный препарат, при этом отмечается очень низкая частота побочных реакций (3 случая на 100 тыс. пролеченных больных) и хорошая переносимость (профиль безопасности сопоставим с таковым плацебо).

Согласно данным, опубликованным в Кокрановском обзоре около 70% всех исследований, в которых изучали эффективность и безопасность OM-85 у детей, имеют уровень доказательности А.

В проведенном сотрудниками кафедры факультетской педиатрии и медицинской генетики Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины исследовании клинической эффективности терапии препаратом Бронхо-мунал® П с участием 278 детей в возрасте от 3 до 17 лет, часто болеющих ОРВИ, была показана клиническая эффективность препарата в 67,1% наблюдений: зарегистрировано уменьшение длительности острого респираторного эпизода на 1,8±0,2 дня; снижение кратности ОРВИ в течение года в 1,2±0,1 раза; уменьшение количества случаев ОРВИ с осложненным течением на 30%; в 78% наблюдений в контрольных посевах со слизистых оболочек зева высевалась нормальная микрофлора. Кроме того, было проведено исследование состояния иммунной системы у этих детей. Оно показало, что назначение препарата Бронхо-мунал® П привело к изменению синтеза иммуноглобулинов, увеличению синтеза ИЛ-12 и снижению синтеза ИЛ-10. Следовательно, можно предположить, что препарат способствует экспрессии TLR (в частности TLR4, TLR2), их активности, что и ведет к усилению Th1-ответа, а это обеспечивает эрадикацию возбудителя и уменьшение вероятности развития биопленок и заболеваний в последующем.

Своими впечатлениями от прослушанных докладов поделились некоторые из участников конференции.



Заведующий поликлиникой ГДКБ № 1 Сергей Михайлович Николаенко (г. Донецк):

— Несмотря на то что прозвучавшая информация не является для меня новой, всегда полезно бывать на подобных мероприятиях, так как это помогает освежить свои знания и привести их в соответствие с современными требованиями. Из препаратов хотелось бы выделить Оспамокс и Амоксиклав® компании «Сандоз», которые применяем в рутинной практике для лечения острых респираторных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. В первую очередь хотелось бы отметить безопасность данных лекарственных средств, возможность их использования у детей младшей возрастной группы и высокую эффективность в сравнении с аналогичными препаратами других компаний.

Заведующая педиатрическим отделением № 1 ТМО «Семья и здоровье» Софья Петровна Савенок (г. Горловка):

— Проведенная конференция, как любой обучающий курс, помогает мне подтвердить свои знания и опыт назначения антибиотиков. Вся информация



была изложена доступно и понятно. Приятно осознавать, что правильно использую данные препараты в своей практике.

Амоксиклав® в суспензии назначаю при заболеваниях бронхолегочной системы, в частности при неосложненной пневмонии без выраженной дыхательной недостаточности с первых дней стационарного лечения. Также данный препарат применяю в ступенчатой терапии после 3-4-дневного курса внутривенного введения амоксициллина/клавуланата. Препарат достаточно хорошо переносится больными.

Таблетированный Амоксиклав® в отделении назначаю при инфекционном поражении мягких тканей и при лечении сопутствующей патологии у пациентов более старшего возраста. Азитро САНДОЗ® чаще всего использую при рецидивирующих обструктивных синдромах и в качестве второго курса антибиотикотерапии при лечении ВП (на этапе амбулаторного долечивания), а также исходя из результатов бактериологического обследования. С моей точки зрения, значимым преимуществом является объем суспензии во флаконе, что позволяет родителям моих пациентов экономить, если сравнивать стоимость Азитро САНДОЗ® со стоимостью азитромицина других производителей, и при этом, что самое главное, получать качественный препарат.

Цефуроксим САНДОЗ® довольно широко назначаю при ступенчатой терапии. Удобна форма препарата, которой достаточно на 7 дней приема.

Бронхо-мунал® я рекомендую на этапе амбулаторного долечивания с целью повышения иммунорезистентности организма.

Я не могу конкретно выделить какой-либо из препаратов компании «Сандоз», но отмечу, что они хорошо переносятся пациентами и работают на практике.

Заведующая детским инфекционным отделением ДТМО Лариса Викторовна Михайлова (г. Краматорск):

— Информация, прозвучавшая на конференции, была очень интересна. Особенно понравился раздел, касавшийся антибактериальной терапии внутриклеточной инфекции. Из препаратов компании «Сандоз» очень часто в своей практике используем Азитро САНДОЗ®, из положительных свойств которого можно отметить хорошую эффективность, удобство применения у детей, невысокую стоимость на курс лечения и возможность использовать один флакон на весь курс терапии. Также хотелось бы выделить еще один часто назначаемый нами препарат – Бронхо-мунал®.

