

# Лечение внебольничных бактериальных инфекций у детей

На XV ежегодной Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» – Сидельниковские чтения в связи с 85-летием со дня рождения выдающегося украинского ученого, клинициста и педагога, члена-корреспондента АМН СССР, РАМН, НАН и АМН Украины, профессора Виктора Михайловича Сидельникова, проходившей 19-20 сентября в г. Харькове, заведующий кафедрой пропедевтической педиатрии Донецкого национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Евгений Исаакович Юлиш в докладе «Адекватность использования антибиотиков цефалоспоринового ряда в терапии внебольничных бактериальных инфекций органов дыхания у детей» осветил вопросы антибиотикотерапии в педиатрии.

– В мире не было таких лекарств, которые бы спасли столько жизней, как антибиотики. Но в фармакопее нет ни одной группы препаратов, кроме антибиотиков, которые со временем теряли бы свою эффективность.

С момента открытия пенициллина история антибиотиков насчитывает уже более 70 лет. На сегодня описано более 6 тыс. веществ, обладающих антибактериальными свойствами. Из них в медицине нашли применение только 50. Нерациональное использование антибиотиков привело к появлению и широкому распространению множественно антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Установлена прямая зависимость между потреблением антибиотика и появлением и распространением резистентных к нему микроорганизмов (Mandell L.A. et al., 2010).

В докладе ВОЗ, представленном в сентябре 2010 г., резистентность к противомикробным препаратам была охарактеризована как «глобальная катастрофа одновременно в области общественного здравоохранения и экологии». Особое беспокойство вызывают страны, в которых «назначение противомикробных препаратов не регулируется и где антибиотики находятся в свободной продаже. Кроме того, имеет большое значение бесконтрольное и массовое использование антибиотиков в агропищевой промышленности».

С 1983 по 2007 год количество антибактериальных препаратов для системного применения, получивших одобрение Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), уменьшилось на 75%. Инновационные антибактериальные препараты выводятся на фармацевтический рынок относительно редко, а устойчивость к ним развивается, наоборот, очень быстро. Промышленность могут служить следующие данные: за период 1983-1987 гг. было разработано 16 антибиотиков, в 2003-2007 гг. всего четыре, и в течение 2008-2012 гг. – только два. Выходом на сегодняшний день является рациональное использование уже имеющихся в арсенале врачей антибиотиков, что не только позволит сдерживать рост резистентности к ним микроорганизмов, но и даст возможность повысить эффективность лечения инфекционных заболеваний. В связи с этим Американское общество по инфекционным болезням (IDSA) в официальном письме от 20 ноября 2009 г., адресованном президенту США Б. Обаме и премьер-министру Ф. Рейнфельдту, представляющему службу президента Европарламента, отразило необходимость разработки десяти новых антибиотиков к 2020 г. (10x20).

Еще в 2009 г. ВОЗ выделила три группы критически важных антимикробных препаратов – цефалоспорины III и IV поколений, фторхинолоны и макролиды. Именно эти группы препаратов составляют основу лечения многих инфекционных заболеваний человека.

Особый интерес в педиатрической практике по соотношению эффективности и безопасности представляет группа цефалоспориновых антибиотиков. Применение этих препаратов в медицинской практике насчитывает 50-летнюю историю. Цефалоспорины были впервые выделены из культур *Serphalosporium acetoni* в 1948 г. итальянским ученым Д. Бротцу, который заметил, что культуры продуцировали вещества, эффективно уничтожавшие *Salmonella typhi*, которая содержала активный фермент бета-лактамазу. Исследователи из университета

Оксфорда выделили 7-аминоцефалоспориновую кислоту. Первый антибиотик из группы цефалоспоринов – цефалотин – был получен Э. Лилли в 1964 году. В 1970 г. был синтезирован цефазолин, который на протяжении десяти лет оставался самым популярным антибиотиком. Цефуроксим становится первым антибиотиком II поколения. В период 1980-1982 гг. последовательно появляются представители третьего поколения – цефотаксим и цефтриаксон. На сегодня объем продаж цефалоспоринов составляет 1/3 общего объема мирового рынка антибиотиков.

К общим свойствам цефалоспоринов относятся выраженное бактерицидное действие, широкий спектр активности (кроме антибиотиков I поколения), включающий как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы; устойчивость к бета-лактамазам *Staphylococcus aureus*; чувствительность к бета-лактамазам расширенного спектра микроорганизмов; отсутствие активности против энтерококков, листерий, пенициллинрезистентных *S. aureus*; синергизм с аминогликозидами; низкая токсичность; широкий терапевтический диапазон; перекрестная аллергия с пенициллинами (у 5-10% пациентов); минимальное действие на микрофлору кишечника.

Однако существует и большое количество отличий между препаратами цефалоспориновой группы. В первую очередь значительно отличается антибактериальная активность между препаратами различных поколений. Более сильное антибактериальное действие у грамотрицательных микроорганизмов у всех без исключения цефалоспоринов III поколения по сравнению с цефалоспорином I и II поколений «соседствуют» с заметно более слабой активностью в отношении грамположительных кокков (стафилококков).

Цефалоспорины II поколения обладают более высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий (в сравнении с препаратами предыдущей группы), особенно *Haemophilus influenzae*, а также они более устойчивы к действию бета-лактамаз. При этом сохраняется высокая активность в отношении грамположительных бактерий. К препаратам этой группы для парентерального введения относятся цефуроксим, цефокситин, цефамандол, для приема *per os* – цефуроксима аксетил (Цефутил), цефаклор.

Цефутил (цефуроксима аксетил) является представителем цефалоспоринов II поколения и обладает высокой активностью к грамположительным возбудителям (стрептококки, стафилококки, включая PRSA), эффективен в отношении и грамотрицательных микробных агентов – *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, включая бета-лактамазообразующие штаммы, т.е. флоры, вызывающей преимущественно внебольничные поражения органов дыхания. Данный антибиотик высокоустойчив к бактериальным бета-лактамазам.

Из внебольничных инфекционных заболеваний острые средние отиты (ОСО), острые синуситы и внебольничные пневмонии являются наиболее часто встречающимися заболеваниями у детей раннего и среднего возраста и по числу осложнений занимают лидирующие места среди заболеваний респираторного тракта.

Этиологию ОСО и острых синуситов, по результатам микробиологического исследования биоценоза из зева и носа у детей с осложненными формами ОРВИ, в количественном отношении можно представить следующим образом:

*Streptococcus pneumoniae* – 40-80%, *S. aureus* – 20-40%, *H. influenzae* – 26-28%.

При исследовании бактериальной флоры, вызывающей заболевания органов дыхания, в частности пневмонию, выявлены *S. pneumoniae* (80,8%), *S. aureus* (19,2%), *H. influenzae* (24,8%).

Чувствительность выделенной из зева/носа и мокроты этиологически значимой микрофлоры к цефалоспорином II генерации у детей с острыми отитами и синуситами сохранена и остается на достаточно высоком уровне.

Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии (AAP) 2004 г. по ведению ОСО, критерием для назначения антибактериальной терапии у детей с этим заболеванием служит возраст пациентов, эмпирический выбор антибиотика должен учитывать спектр типичных возбудителей ОСО и их чувствительность к антибиотикам. Препаратом первого выбора, стартовым при впервые возникшем ОСО или у детей, не получавших антибиотики в течение предыдущего месяца (с учетом типичных возбудителей), является амоксицилин, к которому сегодня чувствительны почти 97% стрептококков и стафилококков. Следует помнить, что около 50% *S. pneumoniae* пенициллинрезистентны, поэтому доза антибиотика первой линии амоксициллина в современных рекомендациях повышена с 40 до 80-90 мг/кг/сут. Альтернативными противомикробными средствами, в частности при аллергии на пенициллины, являются цефалоспорины, в первую очередь цефуроксима аксетил (30 мг/кг/сут). Для детей из групп риска с наличием резистентного пневмококка следует применять амоксициллин/клавуланат (90/6,4 мг/кг/сут).

Согласно международным рекомендациям Французского агентства по санитарной безопасности и продуктам для здоровья (AFSSAPS) при остром синусите антибиотики должны назначаться с учетом эпидемиологической ситуации. Антибиотик должен быть активен против *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Препаратами первого ряда являются амоксициллин/клавуланат; цефуроксима аксетил (Цефутил), цефотим, цефподоксим, пристиномицин, телитромицин. Амоксицилин, макролиды, цефалоспорины I поколения, антипневмококковые фторхинолоны не рассматриваются как препараты первого ряда.

При негоспитальной пневмонии у детей основные группы антибиотиков, которые могут быть применены (в ранжированной последовательности), следующие: полусинтетические пенициллины, полусинтетические пенициллины с клавулановой кислотой, цефалоспорины, макролиды, аминогликозиды I-III поколений (применение нежелательно в связи с отсутствием чувствительности пневмококка к антибиотикам), фторхинолоны в отдельных случаях тяжелого течения с угрозой для жизни (детям после 12 лет).

Данные о чувствительности выделенных стрептококков к антибактериальным препаратам, полученные в 2011-2012 гг. в нашей клинике, как и результаты исследования в 2006-2008 гг., продемонстрировали следующее:

- высокую их чувствительность к некоторым макролидам (азитромицину, кларитромицину), цефалоспорином II, III поколений (Цефутил, Цефодокс, цефтриаксон);
- снижение чувствительности к амоксициллину/клавуланату, незащищенным пенициллинам;



Е.И. Юлиш

- низкую чувствительность патогенного стафилококка, клебсиеллы, синегнойной палочки к цефалоспорином I и II генерации и высокая чувствительность, как и пневмококка, к цефалоспорином III поколения – Цефодоксу;

- у детей первых лет жизни наиболее высокую чувствительность пневмококка к макролидам, цефалоспорином II, III поколения, умеренную – к амоксициллину, амоксициллину/клавуланату.

В лечении детей немаловажным моментом является использование лекарственных средств с хорошим профилем безопасности. Особенно часто антибиотикотерапия у детей сопровождается антибиотикассоциированной диареей.

Следует подчеркнуть, что цефуроксима аксетил (Цефутил) – неактивное соединение, пролекарство, которое после приема внутрь быстро гидролизуется в слизистой оболочке стенки тонкой кишки с образованием активного цефуроксима, быстро всасывающегося в кровь (биодоступность цефуроксима аксетила повышается до 60% при приеме во время еды). Таким образом минимизируется риск развития антибиотикассоциированной диареи. При исследовании нами специфических IgG к клостридиям (*Clostridium difficile*), являющихся причинами развития антибиотикассоциированной диареи, рост их уровня у 86 обследованных больных пневмонией детей на фоне лечения Цефутилом не отмечен. По нашим наблюдениям, Цефутил практически не влияет на кишечную флору, что крайне важно для пациентов, склонных к развитию дисбактериоза кишечника.

Максимальная концентрация препарата достигается через 2,5-3 ч после приема. В результате плавного повышения концентрации цефуроксима аксетила увеличивается время экспозиции антибиотика с микроорганизмом, что позволяет использовать двукратный режим дозирования препарата.

В случаях, когда пероральный прием лекарственного средства невозможен или трудновыполним (рвота и т.п.), проводится ступенчатая терапия: 1-2 дня используется цефуроксим для парентерального применения с дальнейшим переходом на Цефутил.

Таким образом, рациональная эмпирическая антибиотикотерапия респираторных заболеваний у детей должна осуществляться исходя из знаний чувствительности патогенной микрофлоры, возраста ребенка и наличия доказательных данных в пользу эффективности и безопасности антибактериального средства. Цефалоспорины II генерации, к которым высокочувствителен практически весь спектр респираторных инфекционных патогенов, как грамположительных (стрепто- и стафилококки), так и грамотрицательных (гемофильная палочка), являются ведущими лекарственными средствами в лечении подавляющего большинства внебольничных респираторных заболеваний – от отитов и синуситов до пневмоний.

Подготовил Владимир Савченко

