

ПРИМЕНЕНИЕ АМОКСИЦИЛЛИНА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Большинство респираторных заболеваний имеют вирусную этиологию, поэтому не требуют назначения антибактериальной терапии, поскольку она не влияет на течение заболевания, не уменьшает частоту бактериальных осложнений. Причиной тонзиллита, эпиглоттита, пневмонии являются бактериальные возбудители, такие как *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* и *Moraxella catarrhalis*. Внебольничная терапия у детей сохраняет свою значимость во всем мире, поскольку может быть причиной неблагоприятного исхода у детей раннего возраста, в связи с чем вопросы диагностики и рациональной антибактериальной терапии остаются актуальными. Нерациональное использование антибиотиков может способствовать росту резистентности бактериальных возбудителей, повышать частоту побочных реакций терапии и увеличивать стоимость лечения.

Ключевые слова: заболевания органов дыхания, внебольничная пневмония, дети, антибактериальная терапия, амоксициллин.

A.B. MALAKHOV, MD, Prof., N.G. KOLOSOVA, PhD in Medicine
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
AMOXICILLIN FOR COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

The majority of respiratory diseases have viral etiology, and they do not require antibacterial therapy since it does not affect the course of the disease, does not reduce the incidence of bacterial complications. The causes of tonsillitis, epiglottitis, pneumonia are bacterial pathogens, such as *Streptococcus pyogenes* (group A beta-hemolytic streptococcus), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* and *Moraxella catarrhalis*. Home treatment of children remains a global challenge, as it may be the cause of an unfavorable outcome in young children, and, therefore, the issues of diagnostics and rational antibiotic therapy are still relevant. Irrational use of antibiotics can promote growth of resistance of bacterial pathogens, increase the frequency of adverse reactions of therapy and increase the cost of treatment.

Keywords: respiratory diseases, community-acquired pneumonia, children, antibacterial therapy, amoxicillin.

Наиболее частыми заболеваниями в детском возрасте являются респираторные инфекции, которые в большинстве своем обусловлены вирусами, что не предусматривает назначения антибактериальной терапии. Однако ряд заболеваний, таких как тонзиллит, эпиглоттит, пневмония, имеют бактериальную этиологию, в связи с чем ранняя диагностика и рациональная антибактериальная терапия позволяет ускорить сроки выздоровления, избежать осложнений, а также уменьшить риск хронизации процесса.

По данным ВОЗ, пневмония является главной причиной детской смертности во всем мире. Среди причин летальности у детей до 5 лет на ее долю приходится 17,5%, что ежегодно в мире составляет около 1,1 млн смертельных случаев (это больше, чем СПИД, малярия и корь, вместе взятые). При этом 99% летальных случаев от пневмонии у детей до 5 лет приходятся на слабо- и среднеразвитые страны мира [1]. Данные статистики свидетельствуют о поздней диагностике пневмонии у детей, а также об ошибках в терапии данного заболевания.

Пневмония – острое инфекционное заболевание, различное по этиологии (преимущественно бактериальное), характеризующееся очаговыми поражениями легких с внутриальвеолярной экссудацией, что проявляется выраженными в различной степени интоксикацией, респираторными нарушениями, локальными физикальными изменениями со стороны легких и наличием инфильтративной тени на рентгенограмме грудной клетки.

Внебольничная пневмония (домашняя, амбулаторная) – это пневмония, развившаяся вне больницы или в первые 72 ч госпитализации.

Для различных возбудителей пневмонии возможны несколько путей попадания в нижние отделы респираторного тракта и легкие (табл. 1) [2]. Основным является аэрогенный (в результате аспирации секрета носоглотки или вдыхания аэрозоля, содержащего микроорганизмы). Реже возможны лимфогенный и гематогенный пути в результате распространения микроорганизма из внелегочного очага инфекции.

Основным механизмом инфицирования легких и развития внебольничной пневмонии (ВП) является аспирация содержимого носоглотки. В норме в носоглотке присутствует микробиота, состоящая из различных микроорганизмов, в т. ч. и *S. pneumoniae*, но нижние отделы дыхательных путей

Таблица 1. Основные пути инфицирования легких микроорганизмами

Пути инфицирования	Микроорганизмы
Аспирация секрета из носоглотки	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , грамотрицательные бактерии, анаэробы
Вдыхание аэрозоля	<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i> , <i>C. psittaci</i>
Гематогенное распространение	<i>S. aureus</i>

при этом остаются стерильными. При микроаспирации секрета носоглотки, преимущественно во время сна, возможно попадание микроорганизмов в нижние отделы, но мукоцилиарный клиренс – сложная защитная система респираторного тракта (мерцательный эпителий, кашлевой рефлекс, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов), обеспечивающая элиминацию инфицированного секрета из нижних отделов дыхательных путей и их стерильность. При нарушении механизмов самоочистки трахеобронхиального дерева, когда нарушается функция ресничек эпителия бронхов и снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, создаются благоприятные условия для развития ВП. В отдельных случаях самостоятельным патогенетическим фактором могут быть массивность обсеменения или проникновение в респираторные отделы легких, даже единичных, высоковирулентных микроорганизмов [3].

По данным различных исследований, *S. pneumoniae* вызывает 70–88% случаев ВП у детей 3 мес. – 5 лет. Также в ряде случаев у детей до 2 лет определенную роль играет *H. influenzae* типа b – до 10% случаев (табл. 2).

Диагностика пневмонии на основании клинических симптомов сопряжена с существенными трудностями, особенно у детей раннего возраста. Сочетание клинических проявлений в диагностике имеет большее значение. Так, чувствительность сочетания лихорадки, тахипноэ, локальных ослабления дыхания и мелкопузырчатых влажных хрипов составляет около 94% (табл. 3) [2, 5].

Таблица 2. Основные бактерии, вызывающие ВП у детей в различном возрасте [4]

Бактерии	Возрастная группа			
	Новорожденные	1–3 мес.	4 мес. – 4 года	5–18 лет
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+++	++++	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	±
<i>Streptococcus pyogenes</i>	–	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	++	+	+
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	+	–	–
<i>Escherichia coli</i>	++	+	–	–
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	–	+	++	++++
<i>Clamydophyla pneumoniae</i>	–	+	+	++
<i>Legionella pneumophila</i>	+	+	+	+
<i>Chlamydia trachomatis</i>	+	++	–	–
<i>Bordetella pertussis</i>	±	++	+	+

Примечание. ++++ очень часто, +++ часто, ++ относительно нечасто, + редко, ± очень редко, – нет.



АМОСИН®

(амоксициллин)

Обладает широким спектром антибактериального действия

Показания

- инфекции органов дыхания; – инфекции ЛОР-органов;
- инфекции мочеполовой системы; – гинекологические инфекции;
- инфекции органов ЖКТ; – инфекции кожи и мягких тканей

15 лет на отечественном рынке!

Амосин® выпускается в следующих формах и дозировках
 - таб. №250 №10, таб. №500 №10, капс. 250 №20
 однодозовые пакеты типа "саше" (для детей и взрослых) - 125, 250 и 500 мг.

Разве здоровье не чудо?

(А.П. Чехов)

Эксклюзивный поставщик препарата Амосин® на территории РФ - ООО "ПОЛЛО"
 г. Курган (3522) 46-34-31, 46-12-08 www.pollo.ru
 Производство: ОАО "Синтез" (г. Курган)

Ряд симптомов (острое начало, лихорадка) малоспецифичны для пневмонии и могут наблюдаться при ОРВИ. Одним из ключевых признаков пневмонии является тахипноэ и/или диспноэ. Характерные физикальные симптомы наблюдаются у 50–70% детей с пневмонией, в то же время их отсутствие не исключает пневмонии [2, 5, 6].

Общий анализ крови может иметь изменения, характеризующие этиологию ВП. Для ВП, вызванной *S. pneumoniae* и другими типичными бактериями, характерен нейтрофильный лейкоцитоз (более $15 \times 10^9/\text{л}$) и существенное повышение СОЭ, при этом степень лейкоцитоза коррелирует с риском развития деструкции легких. В случае атипичной (микоплазменной, хламидийной) и вирусной этиологии ВП характерных изменений не выявляется, за исключением хламидийной пневмонии у детей первых месяцев жизни, при которой может наблюдаться высокий лейкоцитоз (более $30 \times 10^9/\text{л}$).

В целом изменения в общем анализе крови при ВП обладают низкой диагностической ценностью как для постановки диагноза, так и для уточнения этиологии заболевания [4, 6, 7].

«Золотым» стандартом диагностики ВП остается рентгенография грудной клетки, позволяющая своевременно подтвердить диагноз на основании инфильтрации легочной ткани и определить объем поражения и наличие осложнений. Изменения на рентгенограмме не позволяют судить об этиологии ВП. Однако при выборе эмпирической АБТ нужно учитывать, что для пневмококковой пневмонии более характерна гомогенная тень с четкими границами, а для микоплазменной – неомогенная, без четких границ [3, 7].

В подавляющем большинстве случаев (около 80%) дети с ВП могут эффективно лечиться в домашних условиях, когда первичная медико-санитарная помощь оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара врачом-педиатром, участковым или врачом общей практики (семейным врачом)

Микробиологическая диагностика ВП ограничена объективными причинами, поэтому в амбулаторных условиях практически не проводится. В современных зарубежных руководствах по ВП у детей не рекомендуют проведение микробиологической диагностики у пациентов, не требующих госпитализации [6].

Диагноз ВП может быть достоверным или вероятным [2].

Достоверный – выявление на рентгенограмме грудной клетки инфильтрации легочной ткани и наличие не менее двух из нижеследующих критериев:

- 1) лихорадка выше 38°C в течение 3 и более суток;
- 2) кашель с мокротой;
- 3) физикальные симптомы пневмонии;
- 4) лейкоцитоз $> 15 \times 10^9/\text{л}$ и/или число палочко-ядерных нейтрофилов $> 10\%$.

Вероятный – наличие лихорадки, кашля и локальных физикальных симптомов пневмонии, но не проведена рентгенография грудной клетки [2, 6].

Таблица 3. Клинические проявления пневмонии

Частые симптомы пневмонии	Лихорадка с ознобом, потеря аппетита, кашель, тахипноэ и/или диспноэ
Нечастые симптомы пневмонии	Боль в грудной клетке и животе, рвота, у детей раннего возраста – нарушение сознания, судороги
Перкуссия легких	Локальное укорочение перкуторного звука
Аускультация легких	Ослабленное или бронхиальное дыхание, крепитация или мелкопузырчатые влажные хрипы, бронхофония

В подавляющем большинстве случаев (около 80%) дети с ВП могут эффективно лечиться в домашних условиях [6–8], когда первичная медико-санитарная помощь оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара врачом-педиатром, участковым или врачом общей практики (семейным врачом). Госпитализация необходима детям первых 6 месяцев жизни; при тяжелом течении пневмонии, наличии тяжелых фоновых заболеваний – врожденный порок сердца, хронические заболевания легких, сопровождающиеся инфекцией (бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь и др.), иммунодефицит, сахарный диабет; на фоне иммуносупрессивной терапии. Также госпитализируются дети из социально неблагополучной семьи, плохих социально-бытовых условий (общешитие, дом ребенка, пункт временного размещения и др.). Сохранение высокой лихорадки, нарастание дыхательной недостаточности, изменения со стороны ЦНС (возбуждение или угнетение сознания), указывающие на неэффективность стартовой антибактериальной терапии в течение 48 ч, являются показанием к обязательной госпитализации [2, 6].

Прогноз пневмонии зависит от своевременной и рациональной антибактериальной терапии, поэтому при достоверном диагнозе или у больного в тяжелом состоянии с вероятным диагнозом ее следует начать незамедлительно [8, 9]. Выбор АБТ в каждом случае ВП проводится индивидуально с учетом природной активности препаратов в отношении возбудителя и их возможной приобретенной резистентности, тяжести и течения заболевания, наличия у пациента противопоказаний к использованию тех или иных антибиотиков [9].

Проведенные доказательные исследования показали, что применение амоксициллина перорально даже при тяжелой неосложненной ВП у детей в возрасте от 3 мес. до 5 лет не уступает по эффективности бензилпенициллину или ампициллину, введенному внутривенно [6, 10]. В связи с этим у всех детей с ВП, не имеющих показаний к госпитализации, а также у госпитализированных детей со среднетяжелой ВП целесообразно использование пероральной антибактериальной терапии. У детей в возрасте старше 3 мес. основным антибиотиком для лечения ВП является амоксициллин (в стандартной дозе – 45–50 мг/кг/сут), поскольку данный антибиотик обладает высокой стабильной активностью в отношении самого частого и опасного возбудителя – *S. pneumoniae*,

а также в большинстве случаев активен в отношении *H. influenzae* [10–12].

Резистентность возбудителей инфекции к АБП является нарастающей глобальной проблемой. Высокий уровень резистентности и полирезистентность (утрата чувствительности сразу к нескольким АБП) наблюдается в основном у пациентов с хроническими заболеваниями, часто получающих антибиотики, и у детей, находящихся в закрытых коллективах (интернаты, дома ребенка). Уровень резистентности пневмококков к пенициллину в 2006–2009 г. превысил критическое значение – 10%. Однако чувствительность к амоксициллину, являющемуся препаратом выбора при пневмококковых инфекциях, сохраняется на очень высоком уровне – 99,6%. Пневмококки лишены способности продуцировать β-лактамазы, а механизм их резистентности к β-лактамам антибиотикам обусловлен модификацией пенициллинсвязывающего белка. В этой связи ингибиторзащищенные аминопенициллины не имеют преимуществ перед амоксициллином в отношении данного возбудителя [13].

В настоящее время в педиатрической практике существует большой выбор различных форм амоксициллина, например Амосин® – один из самых современных препаратов, успешно применяемый вот уже 15 лет; форма выпуска – таблетки, капсулы и порошок для суспензий для приема внутрь в дозах 125, 250 и 500 мг, что очень удобно и практично. Для приготовления суспензии необходимо высыпать содержимое пакетика в стакан кипяченой охлажденной воды (если содержание действующего вещества 125 мг, то порошок разводится в 2,5 мл жидкости, 250 мг – в 5 мл и 500 мг – в 10 мл соответственно) и размешать [14]. Такой способ применения позволяет избежать ошибок при приготовлении суспензии и необходимости соблюдения правил хранения препарата. Расчет дозы антибиотиков в педиатрической практике проводится на вес ребенка. Превышение рекомендуемой дозы препарата увеличивает риск развития нежелательных реакций, тогда как применение в дозе меньше рекомендуемой ведет к снижению

эффективности терапии и способствует более интенсивному формированию лекарственной резистентности возбудителей. Инструкции по медицинскому применению амоксициллина позволяют делить суточную дозу препарата на 2 или 3 приема. Двукратное применение повышает compliance и улучшает переносимость. В то же время суточная доза этих антибиотиков, разделенная на 3 приема, ведет к повышению эффективности за счет увеличения показателя $T > \text{МПК}$, где T – время между приемами препарата, когда его концентрация в крови выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) для возбудителя инфекции. В связи с этим выбор режима применения амоксициллина должен осуществляться индивидуально, в зависимости от клинической ситуации. При ВП, вызванной типичными бактериями, длительность терапии обычно составляет 7–10 дней, атипичными бактериями – 10–14 дней [2, 11, 12]. АБТ может быть завершена через 3–4 дня после стойкой нормализации температуры тела [2]. При неэффективности терапии в течение 48–72 ч либо при появлении побочных эффектов антибактериальной терапии целесообразно назначение альтернативных антибактериальных препаратов.

Высокий уровень резистентности и полирезистентность (утрата чувствительности сразу к нескольким АБП) наблюдается в основном у пациентов с хроническими заболеваниями, часто получающих антибиотики, и у детей, находящихся в закрытых коллективах (интернаты, дома ребенка)

Таким образом, рациональный выбор антимикробной терапии, целесообразность и своевременность ее назначения при внебольничной пневмонии у детей повысят эффективность проводимого лечения, позволят предупредить развитие серьезных осложнений и снизят уровень детской смертности.



ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Информационный бюллетень №331 (ноябрь 2014 г.). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>.
- Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-маркет, 2015. 64 с.
- Torres A, Menendez R, Wunderink R. Chapter 32 – Pyogenic Bacterial Pneumonia, Lung Abscess, and Empyema / Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th ed. Copyright © 2010 Saunders, An Imprint of Elsevier.
- Esposito S, Patria MF, Tagliabue C et al. CAP in children. European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia. Editors: J Chalmers, M Pletz, S Aliberti. 2014: 130-139.
- Bilkis MD, Gorgal N, Carbone M, Vazquez M, Albanese P, Branda MC, Alterman E, Rodriguez D, Orellana L, Pedrosa OB. Validation and development of a clinical prediction rule in clinically suspected community-acquired pneumonia. *Pediatr Emerg Care*, 2010 Jun, 26(6): 399-405.
- Harris M, Clark J, Coote N et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*, 2011, 66(Suppl): 2-23.
- ERS Handbook: Paediatric Respiratory Medicine. Editors: E Eber, F Midulla. 2013. 719 p.
- Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: российские практические рекомендации. М.: Пре100принт, 2014. 121 с.
- Малахов А.Б., Дронов И.А. Показания для применения и выбор антибактериальной терапии при острых респираторных инфекциях у детей в амбулаторных условиях. *Вопросы практической педиатрии*, 2016, 11(4): 79-84.
- Das RR, Singh M. Treatment of severe community-acquired pneumonia with oral amoxicillin in under-five children in developing country: a systematic review. *PLoS One*, 2013, 25(6): e66232.
- Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, 4(6): CD004874.
- Lassi ZS, Das JK, Haider SW et al. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age. *Arch. Dis. Child.*, 2014, 99(7): 687-693.
- Козлов П.С., Чагарян А.Н., Козлова Л.В., Муравьев А.А. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2011, 13(2): 177-187.
- Инструкция по применению препарата Амосин. https://www.vidal.ru/drugs/amosin__2697.