



# Рациональная антибиотикотерапия: взгляд и комментарии специалистов

На симпозиуме ведущие эксперты в области пульмонологии, диагностики и восстановительного лечения, клинической фармакологии обсудили вопросы, касающиеся влияния возбудителя на течение болезни, взаимодействия вирусов и бактерий, роли комбинации патогенов в развитии респираторной бактериальной инфекции, а также проанализировали основные принципы рациональной антибиотикотерапии бактериальных респираторных заболеваний в педиатрической практике.



Профессор, д.м.н.  
А.И. Синопальников

Этиологическую структуру респираторных инфекций составляют вирусы и бактерии, причем как основные, так и атипичные. По словам заведующего кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии последипломного образования, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Александра Игоревича СИНОПАЛЬНИКОВА, в настоящее время атипичные респираторные патогены представляют достаточно многочисленную группу, в которую по-

## Респираторная инфекция – влияние возбудителя на течение заболевания

мимо *Mycoplasma pneumoniae* входят *Legionella pneumophila*, *Chlamidophila pneumoniae*, *S. psittaci*, *Coxiella burnetii*, сохраняющие уникальную, отличную от многих других респираторных патогенов способность расти и воспроизводиться внутри клеток организма хозяина<sup>1</sup>. Располагаясь внутри клетки, они нередко ускользают от иммунного надзора в рамках неспецифической противоинфекционной защиты организма. Внутриклеточное расположение возбудителей объясняет торпидность течения болезни и диктует необходимость назначения антимикробной терапии. На фоне ее применения создаются высокие внутриклеточные концентрации антибиотиков, необходимые для эрадикации данных возбудителей. Основные проблемы, возникающие у врача при ведении больного с предполагаемой атипичной инфекцией, связаны не с лечением, а с диагностикой. Дело в том,

что атипичные возбудители невозможно идентифицировать с помощью рутинного микробиологического исследования, а существующие методы диагностики в большинстве своем характеризуются ограниченной специфичностью и чувствительностью. Согласно метаанализу, в этиологической структуре внебольничных пневмоний (ВП) у взрослых на долю атипичных возбудителей приходится 20–28%<sup>2</sup>. Результаты современных эпидемиологических исследований демонстрируют, что, хотя среди возбудителей ВП по-прежнему ключевую роль играет *Streptococcus pneumoniae* (20–35%), *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и *Legionella* spp. в совокупности занимают около 30%<sup>3,4</sup>. Если у амбулаторных больных в этиологической структуре ВП атипичные возбудители, составляющие 11,3%, в основном представлены *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, то в этиологической структуре

<sup>1</sup> Marrie T.J., Costain N., La Scola B. et al. The role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2012. Vol. 33. № 3. P. 244–256.

<sup>2</sup> Arnold F.W., Summersgill J.T., Lajoie A.S. et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 175. № 10. P. 1086–1093.

<sup>3</sup> Cillóniz C., Ewig S., Polverino E. et al. Community-acquired pneumonia in outpatients: aetiology and outcomes // Eur. Respir. J. 2012. Vol. 40. № 4. P. 931–938.

<sup>4</sup> Jain S., Self W.H., Wunderink R.G. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 5. P. 415–427.



## Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

тяжелой ВП у госпитализированных больных атипичные возбудители, на долю которых приходится 7,6%, представлены в первую очередь *L. pneumophila*.

«Болезнь легионеров», или легионеллезная пневмония, распространена в странах Евросоюза, особенно в летнее время, когда высок поток туристов, – по данным 2014 г. – свыше 20 случаев на 1 млн наблюдений. «Болезнь легионеров» справедливо считается проблемой «взрослой» медицины, поскольку все задокументированные случаи заболевания зарегистрированы у лиц в возрасте 50 лет и старше. Это лишнее раз доказывает, что сама по себе *L. pneumophila* – маловирулентный возбудитель и вызывает развитие пневмонии или какой-либо иной инфекции нижних отделов дыхательных путей у ослабленных лиц, лиц преклонного возраста и тех, кто страдает сопутствующими заболеваниями внутренних органов. Анамнез и ряд особенностей клинического течения на сегодняшний день не могут служить надежным предиктором этиологии ВП, вызванной атипичными патогенами, в каждом конкретном случае. Нередко выявляют более одного возбудителя пневмонии, однако сочетание двух возбудителей не влияет на актуальную клиническую картину заболевания.

По словам профессора А.И. Синопальникова, проблема атипичной инфекции прежде всего заключается в сложности этиологической диагностики. Рекомендуемая лабораторная диагностика инфекций, вызванных *M. pneumoniae* и *L. pneumophila*, предусматривает применение культуральных, иммунологических, молекулярно-биологических методов, а в случае инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, еще и морфологических методов.

Тем не менее в случае пневмонии далеко не всегда можно реализовать такой диагностический подход, как выделение микроорганизма из жидкости или ткани поврежденного органа. Технологии для изоляции атипичных возбудителей из респираторных секретов дороги и доступны немногим лабораториям. Из-за объективных трудностей выделения культуры атипичных патогенов приходится прибегать к использованию недостаточно специфических серологических методов.

Из несерологических методов диагностики заслуживает внимания иммуноферментный анализ (ИФА) для быстрого и достоверного подтверждения диагноза инфекции, вызванной *L. pneumophila* серогруппы 1. Растворимый антиген этого возбудителя выявляется в моче больного спустя более суток от начала заболевания и может обнаруживаться в течение последующих нескольких месяцев<sup>5</sup>.

Таким образом, диагностировать в повседневной клинической практике микоплазменную, хламидийную или легионеллезную инфекцию нижних дыхательных путей проблематично, за исключением определения антигена *L. pneumophila* в моче методом ИФА. Серологические методы исследования имеют лишь эпидемиологический уровень диагностики. Антибиотикотерапия атипичных инфекций предусматривает использование макролидов (азитромицин, кларитромицин), тетрациклинов (доксциклин) и респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин). Однако современные данные подтверждают наличие возрастающей резистентности атипичных возбудителей к макролидам, еще недавно демонстрировавших 100-процентную чувствительность.

Профессор А.И. Синопальников проиллюстрировал сказанное на клиническом примере из зарубежной практики, подтверждающем сложность лечения ВП, вызванной устойчивой к макролидам *M. pneumoniae*<sup>6</sup>.

Пациентка, 38 лет, ранее ничем не болела. По поводу начавшегося острого лихорадочно-заболевания и неомогенной инфильтрации в легком стала получать в амбулаторных условиях лечение кларитромицином в дозе 400 мг/сут. Спустя три дня состояние ухудшилось, появилась дыхательная недостаточность, по поводу которой больная была госпитализирована. Данные рентгенограммы показали распространение инфильтрации на всю верхнюю долю правого легкого.

Пациентке назначили комбинированную терапию препаратами ампициллин/сульбактам в дозе 6 г/сут плюс азитромицин в дозе 0,5 г/сут. Спустя три дня состояние не улучшилось, и схему лечения дополнили левофлоксацином 500 мг/сут, что способствовало положительной динамике. На десятый день с момента госпитализации разрешилась инфильтрация, и была выделена культура *M. pneumoniae*, устойчивая к макролиду (мутации A2063G).

В заключение профессор А.И. Синопальников обратился к аудитории с предложением поддержать инициативу Смоленского НИИ антимикробной химиотерапии о проведении многоцентрового исследования распространенности устойчивых к макролидным антибиотикам мутаций *M. pneumoniae* с возможным последующим ретроспективным анализом результативности лечения макролидами и другими противомикробными препаратами как у детей, так и у взрослых.

<sup>5</sup> Тартаковский И.С. Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. № 1. С. 60–68.

<sup>6</sup> Hanada S., Morozumi M., Takahashi Y. et al. Community-acquired pneumonia caused by macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in adults // Intern. Med. 2014. Vol. 53. № 15. P. 1675–1678.



Профессор, д.м.н.  
М.Д. Бакрадзе

**О**стрые респираторные инфекции у детей являются наиболее частой причиной обращения к педиатру. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) у детей, как правило, обусловлены вирусами. Только в 5–10% случаев наблюдается активация бактерий, требующая антимикробной терапии. К сожалению, по словам заведующей отделением диагностики и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей (НЦЗД), д.м.н., профессора Майи Джемаловны БАКРАДЗЕ, практика назначения антибактериальной терапии на догоспитальном уровне демонстрирует низкое следование протоколам лечения таких патологий, как внебольничная пневмония, отиты, синуситы, тонзиллиты. Между тем нерациональный выбор антибиотика и ошибки в подборе дозы приводят к неудачам в лечении пневмонии в 70% случаев, отита – в 75% случаев.

Диагностика ОРЗ основана на клинической симптоматике. О вероятности бактериальной инфекции можно судить по признакам тяжести (чувствительность – 85%, специфичность – 80%)<sup>7</sup>. Работа, проведенная аспирантами НЦЗД в 2015 г., показала, что о тяжести заболевания у ребенка

### Рациональная антибиотикотерапия: от ежедневной практики до тяжелого случая

свидетельствуют рвота, не связанная с кишечным синдромом, отказ от еды, отказ от питья, который бывает лишь при бактериальной инфекции, сонливость или повышенная раздражительность, отсутствие глазного контакта. Если перечисленные признаки тяжести и видимые бактериальные очаги у ребенка с лихорадкой при лейкоцитозе < 15 000 и нормальных показателях анализа мочи отсутствуют, вероятность бактериальной инфекции меньше 1%<sup>8</sup>. Вирусные симптомы ОРЗ проявляются в виде ринофарингита, конъюнктивита, катарального тонзиллита (исключая бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА)), крупа, бронхита, бронхолита, бактериальные – в виде отита, синусита (более десяти дней), тонзиллита (при выявлении БГСА), пневмонии и симптомов тяжести.

Задача педиатра – поставить предположительный диагноз, подтвердить его лабораторными данными (анализы крови, мочи, отоскопия, рентген) и определить тактику лечения. По мнению профессора М.Д. Бакрадзе, назначение антимикробной терапии сдерживает наличие выраженного катара. Так, из 1382 детей, госпитализированных в НЦЗД с ОРЗ и лихорадкой (без диареи), антибиотики потребовались лишь 507 (38%).

Собственные данные, касающиеся оценки маркеров при вирусных и бактериальных инфекциях, показали, что умеренные уровни лейкоцитоза 10 000–15 000 одинаково часто встречаются при данных видах инфекций. Бактериальную и вирусную инфекцию разграничивают по следующим показате-

лям: лейкоциты  $\geq 15\ 000$ , у детей от нуля до трех лет  $\geq 20\ 000$ , нейтрофилы  $\geq 10\ 000$ , С-реактивный белок (СРБ)  $\geq 30$  мг/л, прокальцитонин  $> 2$  нг/мл.

Именно ОРЗ считается основной причиной полипрагмазии, необоснованного применения антибиотиков и нежелательных лекарственных реакций у детей. Для лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей зачастую помимо антибиотиков используют противовирусные и жаропонижающие лекарственные средства, капли в нос, микстуры от кашля, ингаляции бета-миметиков и глюкокортикостероидов (ГКС), а также противогистаминные препараты и иммуномодуляторы. Между тем массовое применение бесполезных препаратов не только осложняет лечение, но и делает его более затратным.

Лихорадка – сигнал неблагополучия, но не абсолютное показание для назначения антибиотиков или жаропонижающих средств. Зачастую адекватное введение жидкости важнее снижения температуры. Снижения требует температура  $\geq 39^\circ\text{C}$  у ранее здоровых детей первых трех месяцев жизни и температура  $\geq 38^\circ\text{C}$  у детей первых двух месяцев с заболеваниями центральной нервной системы, сердца и проч.

Доказана высокая эффективность терапевтических подходов в виде неотложной помощи детям с лихорадкой и инспираторным нарушением дыхания (круп, эпиглоттит). При вирусном крупе (парагрипп, грипп, респираторно-синцитиальный вирус) одна ингаляция ГКС в дозе 500 мкг в первый год жизни позволяет купировать стеноз в 85% случаев.

<sup>7</sup> Craig J.C., Williams G.J., Jones M. et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses // BMJ. 2010. Vol. 340. P. c1594.

<sup>8</sup> Huppler A.R., Eickhoff J.C., Wald E.R. et al. Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature // Pediatrics. 2010. Vol. 125. № 2. P. 228–233.



## Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

При эпиглоттите (пневмококк, редко стафилококк) быстрого эффекта удается достичь при внутривенном введении комбинированного препарата амоксициллин/клавуланат в дозе 90 мг/кг или цефтриаксона в дозе 80 мг/кг.

На долю инфекций нижних дыхательных путей приходится 24% всех госпитализированных детей с острой лихорадкой. Основную массу поражений нижних дыхательных путей (90%) составляют вирусные бронхиты. В 10% случаев у детей старше четырех лет бронхиты могут быть вызваны микоплазменной инфекцией, требующей назначения макролидов. Антибактериальная терапия показана при следующих формах бронхита:

- бронхите, вызванном *M. pneumoniae*, у детей старше пяти лет, поступающих с температурой без токсикоза, со скудным катаром, конъюнктивитом и обильными влажными хрипами, у которых на фоне применения макролидов значительно улучшается состояние;
- атипичном коклюше у детей старше шести лет, поступающих с бронхитами без обструкции, кашлем и незначительной лихорадкой, у которых применение макролидов снижает распространение инфекции;
- аспирационном бронхите у детей грудного возраста с характерным поперхиванием и появлением хрипов во время еды, которые поступают с упорной или рецидивирующей обструкцией и которым при наличии температуры назначают амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины третьего поколения парентерально.

У детей, как и у взрослых, наиболее значимыми патогенами, вызывающими бактериальные инфекции, считаются *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *M. catarrhalis*, БГСА, а также атипичные микроорганизмы *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*.

Между тем бесконтрольное использование антибиотиков способствует росту устойчивости патогенов к антибактериальным препаратам.

Результаты исследований демонстрируют высокую резистентность пневмококков к ко-тримоксазолу, пенициллину, эритромицину и азитромицину. Рост устойчивости к макролидам требует отказа от их использования при респираторных заболеваниях (кроме тех, которые вызваны атипичной флорой) и аллергии на бета-лактамы. По оценкам, большинство штаммов пневмококков устойчивы и к пероральным цефалоспорином третьего поколения.

Минимальный уровень резистентности пневмококков регистрируется в отношении амоксициллина и амоксициллина/клавуланата. От правильного выбора дозы препаратов зависит эффективность терапии. Обычные дозы амоксициллина и амоксициллина/клавуланата рассчитаны на лечение инфекций, вызванных чувствительной флорой. При потенциальной резистентности микроорганизма дозы увеличивают. В США, например, для лечения отита назначают амоксициллин в дозе 90 мг/кг/сут, а эксперты Всемирной организации здраво-

охранения для лечения пневмонии рекомендуют амоксициллин в дозе 80 мг/кг/сут.

Еще одним важным возбудителем респираторных инфекций у детей является гемофильная палочка. Следует отметить низкую природную активность макролидов к *H. influenzae* (чувствительность не выше 30–50%).

Эффективным методом преодоления разрушающего воздействия на антибиотик бета-лактамаз-продуцирующих штаммов *H. influenzae* признана комбинация амоксициллина с ингибитором бета-лактамаз – клавулановой кислотой. Поэтому в отношении амоксициллина/клавуланата регистрируется практически нулевой уровень резистентности *H. influenzae*. Терапия амоксициллином/клавуланатом у детей с бронхолегочной патологией, вызванной *H. influenzae*, *S. pneumoniae* или *S. aureus*, способствует эрадикации возбудителей в 98% случаев.

Таким образом, в условиях возрастающей устойчивости к антибиотикам основных патогенов выбор антимикробного препарата для лечения бактериальных инфекций дыхательных путей должен осуществляться с учетом антибиотикорезистентности микроорганизмов (таблица).

Таблица. Выбор антибиотика при ОРЗ с учетом резистентности, %

Препарат	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	БГСА	<i>M. catarrhalis</i>	<i>Mycoplasma Chlamydia</i>
<i>Пероральные препараты</i>					
Амоксициллин	100	95	100	50	–
Амоксициллин/клавуланат	100	100	100	100	–
Цефуроксим аксетил	70	100	100	100	–
Цефиксим, цефтибутен	20–65	100	100	100	–
Азитромицин	60	857	85	100	100
16-членный макролид	70	–	90	100	100
<i>Парентеральные препараты первого выбора</i>					
Амоксициллин/клавуланат	100	100	100	100	–
Цефуроксим	70	100	100	100	–
Цефотаксим	100	100	100	100	–
Цефтриаксон	100	100	100	100	–



Например, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, БГСА демонстрируют 100-процентную чувствительность к пероральным препаратам амоксициллина и амоксициллина/клавуланата, *M. catarrhalis* – к амоксициллину/клавуланату. Парентеральным препаратом первого выбора для лечения бактериальных инфекций, вызванных *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, БГСА, *M. catarrhalis*, считается амоксициллин/клавуланат.

Самой частой причиной назначения антибиотиков детям и взрослым в амбулаторной практике (порядка 25% всех назначений) является острый тонзиллофарингит. Как показали исследования, большинство тонзиллитов, особенно в раннем возрасте, вызывается вирусами (аденовирусы, вирус Эпштейна – Барр, парагрипп). Антибиотики на их течение влияния не оказывают.

По клинической картине отличить вирусный тонзиллит от стрептококкового непросто. Основные отличия – отсутствие при бактериальном тонзиллите катарального синдрома и конъюнктивита, характерных для вирусных форм. При неясной этиологии можно назначить пациенту амоксициллин с оценкой эффективности через 24–36 часов. При наличии эффекта следует продолжать терапию амоксициллином в течение десяти дней, при отсутствии – отменить лечение. Золотым стандартом диагностики считается бактериологическое культуральное исследование из глотки до назначения лечения с помощью экспресс-тестов третьего поколения, чувствительность и специфичность которых достигают 99%.

Стартовая терапия бактериального тонзиллита предусматривает назначение амоксициллина в дозе

50 мг/кг/сут внутрь в два приема в течение десяти дней. При наличии сочетанных заболеваний возможно применение защищенных аминопенициллинов, при аллергии к бета-лактамам – азитромицина (Суитрокса) в виде суспензии в дозе 12 мг/кг/сут.

Тактика лечения вирусного тонзиллита предусматривает использование теплого и смягчающего питья, спрея, антисептиков, полоскание. При инфекционном мононуклеозе со стойкой температурой и болями назначают преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут в течение двух – четырех дней.

При остром среднем отите (ОСО) антибактериальная терапия показана:

- ✓ детям старше шести месяцев с тяжелым течением ОСО и умеренной или выраженной оталгией на протяжении минимум 48 часов с лихорадкой;
- ✓ детям младше двух лет с нетяжелым течением двустороннего ОСО и умеренной оталгией в течение 48 часов;
- ✓ детям от шести до 23 месяцев с нетяжелым течением одностороннего отита при выжидательной тактике с контролем отоскопической картины – при ухудшении или отсутствии улучшения состояния в период от 48 до 72 часов.

Согласно рекомендациям и протоколам, препаратом выбора при остром отите считается амоксициллин. При устойчивости гемофилюса оправданно назначение амоксициллина/клавуланата. При аллергии к бета-лактамам используется азитромицин в дозе 10 мг/кг/сут в течение пяти дней. Острый вирусный синусит – проявление острых респираторных вирусных инфекций и в первые десять дней антибиотиком не лечится. Острый поствирусный

риносинусит характеризуется усилением симптоматики после пятого дня болезни и сохранением симптомов после десяти дней и больше. Ребенку с сохраняющейся симптоматикой в течение двух-трех недель и более после перенесенной инфекции можно назначить антибактериальную терапию, но не в первые десять дней болезни.

Стартовая терапия бактериального риносинусита предусматривает назначение амоксициллина или амоксициллина/клавуланата в течение пяти – семи дней. При гнойном синусите используется парентеральное введение амоксициллина/клавуланата в дозе 90 мг/кг/сут в течение 14 дней.

В России, так же как в Великобритании и США, критериями «детской» ВП служат синдром дыхательных расстройств и/или физикальные данные плюс инфильтративные изменения на рентгенограмме. Антибиотики назначаются при наличии рентгеновской документации или микробиологического подтверждения<sup>9</sup>. В отсутствие инфильтрата заболевание расценивается как вирусная инфекция.

По оценкам, основным патогенным возбудителем бактериальных пневмоний является пневмококк<sup>10</sup>. Хотя не всегда можно отличить типичную пневмонию от атипичной. Во многих случаях это удается сделать на основании клинических симптомов и данных рентгенологического обследования.

Как выявить атипичную пневмонию из всех случаев ОРЗ? Прежде всего, по словам профессора М.Д. Бакрадзе, следует обращать внимание на симптомы тяжести. Дети с настоящей бактериальной пневмонией очень плохо себя

<sup>9</sup> Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. et al. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 53. № 7. P. 617–630.

<sup>10</sup> Cevey-Macherel M., Galetto-Lacour A., Gervais A. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines // Eur. J. Pediatr. 2009. Vol. 168. № 12. P. 1429–1436.



## Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

чувствуют, у них частое и затрудненное дыхание, интоксикация. Рентгенограмма бактериальной пневмонии показывает уплотнение легочной ткани – альвеолярный инфильтрат, скрывающий край сердца и диафрагмы, сосудисто-бронхиальный рисунок. Однако если вид пневмонии вызывает сомнения, следует начинать терапию бета-лактамами. Отсутствие эффекта от лечения бета-лактамами препаратами – наилучший способ диагностики атипичных инфекций.

Согласно международным рекомендациям по лечению внебольничной пневмонии, препаратом выбора для стартовой терапии ВП считается амоксициллин, а при атипичных пневмониях – макролиды. В российских про-

токолах препаратом выбора для лечения ВП также является амоксициллин или амоксициллин/клавуланат в дозе 45 мг/кг/сут, которую при вероятности резистентности пневмококка следует увеличить до 80–100 мг/кг/сут<sup>11</sup>. При подозрении на атипичную флору назначают макролиды, при невозможности наблюдения – бета-лактамы в комбинации с макролидом.

Профессор М.Д. Бакрадзе акцентировала внимание аудитории на выборе лекарственной формы антибиотика. В настоящее время для перорального применения у детей амоксициллин/клавулановая кислота (Амоксиклав) предлагается в форме суспензии и диспергируемых таблеток. При использовании детьми табле-

тированных форм, содержащих фиксированный состав вещества, могут возникнуть проблемы с дозировкой препарата, поскольку она рассчитывается на 1 кг массы ребенка. В большинстве случаев у детей предпочтительно использовать Амоксиклав в виде суспензии, которая обеспечивает более точное дозирование и быстрее всасывается по сравнению с таблетированной формой.

В заключение докладчик напомнила высказывание профессора В.К. Таточенко о том, что «резистентность противомикробных средств имеет огромное медицинское и социально-экономическое значение, поскольку связана с их применением. В борьбе с ней ведущая роль принадлежит тем, кто назначает эти препараты».

### Современные аспекты антимикробной терапии: фокус на микробиом. Взгляд клинического фармаколога

По мнению профессора кафедры клинической фармакологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Натальи Борисовны ЛАЗАРЕВОЙ, основными направлениями современных исследований в области антибактериальной терапии являются использование наиболее эффективных стратегий антимикробного лечения, важность критической оценки соотношения «польза/риск» различных схем антибактериальной терапии и молекулярная диагностика патогенов, которая стала возможной благодаря техническому прорыву в области молекулярной биологии.

На фоне традиционных культуральных методов все большее значение приобретает современная модификация полимеразной цепной реакции (ПЦР) и использование ПЦР-диагностики

для более точного определения возбудителя и оценки эффективности антимикробной терапии. Развитие молекулярно-генетических технологий позволило предположить наличие полимикробного характера респираторных инфекций, что подвергает сомнению первый постулат Коха «один микроорганизм – одно заболевание».

В настоящее время главный фокус антибактериальной терапии нацелен на пневмококк. Одним из наиболее эффективных препаратов в отношении пневмококков считается амоксициллин. Именно поэтому амоксициллин рекомендован в качестве препарата стартовой терапии бактериальных респираторных заболеваний. На результативность лечения и эффективность эрадикации пневмококка амоксициллином существенное влияние оказывают правильно подобранная доза и соблюдение режима дозирова-



Профессор, д.м.н.  
Н.Б. Лазарева

ния препарата, поскольку, по мнению докладчика, амоксициллин, как и любой бета-лактама, «наиболее успешно работает только тогда, когда большую часть времени в течение суток концентрация превышает МПК».

В последние десятилетия научное медицинское сообщество уделяет особое внимание изучению микробиома как сложной ассоциации микроорганизмов, находящихся в постоянной взаимосвязи с макроорганизмом. На сегодняшний день данные

<sup>11</sup> Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения / под общ. ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. М.: ПедиатрЪ, 2015.



о микробиоме рассматриваются как составная часть концепции персонализированной медицины. Научные исследования посвящены также описанию микробиома респираторного тракта и осознанию его роли в развитии респираторных инфекций.

Активное изучение микробиоты респираторного тракта началось после того, как в 2007 г. был запущен научный проект «Микробиом человека» и было установлено, что респираторный тракт человека не является стерильным: в носоглотке находится  $10^5$  микроорганизмов на миллилитр слизи, в респираторном тракте при продвижении по бронхиальном дереву – примерно  $10^3$ . Только дистальные бронхи и сами альвеолы стерильны.

В датском исследовании с участием 400 детей в возрасте от полутора месяцев до одного года было показано, что наличие *M. catarrhalis* в респираторном тракте отмечалось почти у 11% детей в возрасте полутора месяцев и у 30% детей в возрасте шести месяцев. В 24 месяца у детей наблюдалось равновесное соотношение между *M. catarrhalis*, *H. influenzae* и *S. pneumoniae*.

Данные другого исследования также продемонстрировали ключевую роль *M. catarrhalis* в колонизации респираторных бактерий, которая обнаруживалась в 22–70% случаев.

В исследовании 2016 г. оценивали частоту встречаемости бактериальных агентов у детей в возрасте до шести месяцев. Анализ 761 образца позволил установить, что у детей в период между двухнедельным возрастом и шестью месяцами колонизация *S. aureus* заменяется *M. catarrhalis*, после чего происходит колонизация *H. influenzae* и *S. pneumoniae*.

Уже опубликован ряд исследований связи между соотношением

бактериальных агентов у детей в респираторном тракте и развитием того или иного заболевания. В одном из исследований оценивали риск развития пневмонии и бронхолита у детей первых трех лет жизни<sup>12</sup>. Изначально у детей в возрасте первого месяца с помощью ПЦР определяли ДНК-следы *M. catarrhalis*, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* и других микроорганизмов, после чего наблюдали их в течение трех лет и анализировали частоту развития пневмонии и бронхолита. Полученные данные продемонстрировали достоверное увеличение риска развития заболеваний в зависимости от колонизации дыхательных путей *M. catarrhalis*, *H. influenzae* и *S. pneumoniae*.

Результаты исследований продемонстрировали роль *M. catarrhalis* как частого атрибута носительства в раннем возрасте, ее сочетание с *S. pneumoniae* и влияние на дальнейшее развитие осложнений в виде бронхолитов и пневмонии. Были также показаны взаимодействия и колонизация дыхательных путей *H. influenzae* и *S. pneumoniae*.

Большой пласт исследований посвящен попытке описать взаи-

модействие бактерий и вирусов, их геномов. Вирус повреждает слизистую оболочку, вызывает гиперпродукцию, может менять нормальный условный респираторный микробиом и влиять на течение бактериальной инфекции. Авторы исследований делают выводы, что колонизация *S. pneumoniae* ассоциируется с выявлением риновирусов в 45% случаев, а колонизация вирусов гриппа – с выявлением *S. pneumoniae* и *S. aureus*.

Завершая выступление, профессор Н.Б. Лазарева сформулировала несколько основных моментов.

1. Согласно последним молекулярно-генетическим методикам тестирования, бактериальная респираторная инфекция – это не моноинфекция, а комбинация патогенов *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

2. Необходимо выбирать антибиотик с учетом его активности и спектра действия.

3. Клавулановая кислота занимает особое место в лечении инфекций, вызванных *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

4. В отношении атипичной флоры возможно использование макролидов.

## Заключение

Адекватная эмпирическая антибактериальная терапия предполагает эффективное действие в отношении наиболее актуальных возбудителей в достаточной дозе с учетом антибиотикорезистентности возбудителей. В связи с этим целесообразно в качестве стартовой терапии бактериального тонзиллита, бактериального и гнойного синусита, острого отита, внебольничной пневмонии использовать амоксициллин и амоксициллин/клавуланат,

к которым такие распространенные микроорганизмы, как *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, БГСА, демонстрируют 100-процентную чувствительность. Парентеральным препаратом первого выбора для лечения бактериальных инфекций, вызванных *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, БГСА, *M. catarrhalis*, является амоксициллин/клавуланат. Оптимальной для детского возраста пероральной формой препарата амоксициллина/клавуланата считается суспензия. ☺

<sup>12</sup> Vissing N.H., Chawes B.L., Bisgaard H. Increased risk of pneumonia and bronchiolitis after bacterial colonization of the airways as neonates // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol. 188. № 10. P. 1246–1252.