

# Современные рекомендации по выбору антибактериального препарата у детей с внебольничными пневмониями

С.В. Зайцева<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1685-234X>, [zcv16@mail.ru](mailto:zcv16@mail.ru)

О.В. Зайцева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>, [olga6505963@yandex.ru](mailto:olga6505963@yandex.ru)

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Дедегатская, д. 20, стр. 1

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20

## Резюме

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 существенно повлияла на заболеваемость острыми респираторными инфекциями в современном мире. Рост этиологической значимости вирусов в структуре респираторных заболеваний сопровождается сохранением значимости бактериальных возбудителей в развитии патологии органов дыхания. В сложившейся ситуации резко возрастает риск необоснованного назначения антибактериальных препаратов. Нерациональное использование антибактериальных препаратов, особенно в период пандемии COVID-19, существенно повлияло на распространение микроорганизмов с высокой устойчивостью к антибиотикам. В статье представлены современные данные о роли наиболее распространенных патогенов внебольничных пневмоний у детей, штамме *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью, а также о резистентных к пенициллину макролидах. Появились сведения об изолятах *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к парентеральным ЦС III поколения (цефотаксиму и цефтриаксону). Отмечается увеличение числа β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*, резистентных к незащищенным аминопенициллинам. Рассмотрены основные этапы диагностики внебольничной пневмонии, утвержденные в клинических рекомендациях по внебольничным пневмониям у детей в 2022 г., одобренных Министерством здравоохранения России. В данном документе определены четкие алгоритмы диагностики и выбора антибиотикотерапии у детей в амбулаторных условиях. Также предложены алгоритмы выбора стартовой антибактериальной терапии в условиях амбулаторного звена. В большинстве случаев возбудителем внебольничной пневмонии у детей является *S. pneumoniae*, что определяет выбор стартового антибиотика. Согласно клиническим рекомендациям таким препаратом у детей с 3-месячного возраста является амоксициллин в пероральной форме и в стандартной дозировке 45–55 мг/кг/сут, разделенной на 2–3 приема. Особое внимание уделено амоксициллину в форме диспергируемых таблеток.

**Ключевые слова:** антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, таблетки диспергируемые, амоксициллин, клавулановая кислота

**Для цитирования:** Зайцева С.В., Зайцева О.В. Современные рекомендации по выбору антибактериального препарата у детей с внебольничными пневмониями. *Медицинский совет*. 2022;16(6):158–165. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-158-165>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Current guidelines for the selection of an antibacterial drug in children with community-acquired pneumonia

Svetlana V. Zaytseva<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1685-234X>, [zcv16@mail.ru](mailto:zcv16@mail.ru)

Olga V. Zaytseva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>, [olga6505963@yandex.ru](mailto:olga6505963@yandex.ru)

<sup>1</sup> Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

<sup>2</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia

## Abstract

The COVID-19 pandemic has affected the incidence of acute respiratory infections in the modern world. Despite the growing etiological significance of viruses in the structure of infectious diseases, the importance of bacterial pathogens in the development of respiratory pathology remains. The risk of unreasonable prescription of antibacterial drugs increases. The irrational use of antibacterial drugs has affected the spread of microorganisms with high resistance to antibiotics. The article presents current knowledge on the role of the most common pathogens of community-acquired pneumonia in children, data concerning the *S. pneumoniae* strain with reduced sensitivity and resistance to penicillin, macrolides. Information about isolates of *S. pneu-*

*moniae* with decreased susceptibility to third-generation parenteral cephalosporins (cefotaxime and ceftriaxone) have appeared. The number of  $\beta$ -lactamase-producing strains of *H. influenzae* resistant to unprotected aminopenicillins is rising. The main steps of the diagnostic process of community-acquired pneumonia approved in the clinical guidelines for community-acquired pneumonia in children in 2022, which were adopted by the Russian Ministry of Health, are considered. This document sets out clear algorithms for diagnosing and selecting antibacterial therapy in children on an outpatient basis. Algorithms for selecting initial antibacterial therapy in outpatient settings are also proposed. In most cases, *S. pneumoniae* is a causative agent of community-acquired pneumonia in children, which defines the selection of an initial antibacterial drug. According to the clinical guidelines, oral amoxicillin at a standard dose of 45–55 mg/kg/day given in 2–3 divided doses is such a drug for children aged 3 months and older. Particular attention is paid to amoxicillin in the form of dispersible tablets.

**Keywords:** antibiotic therapy, antibiotic resistance, dispersed tablets, amoxicillin, clavulanic acid

**For citation:** Zaytseva S.V., Zaytseva O.V. Current guidelines for the selection of an antibacterial drug in children with community-acquired pneumonia. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(6):158–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-158-165>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Противоэпидемические мероприятия, введенные для борьбы с распространением SARS-CoV-2, существенно повлияли на распространение инфекционных заболеваний в мире. Использование ограничительных мер в социальной жизни, масок и перчаток, антисептических растворов привело к непреднамеренному, но долгожданному сокращению респираторных заболеваний, не связанных с COVID-19, практически во всех странах [1–3]. Социальное дистанцирование и другие стратегии локдауна эффективно замедляли распространение респираторных вирусных заболеваний и уменьшали потребность в госпитализации среди детей. Проведенный в Германии сравнительный анализ инфекционной заболеваемости в период пандемии и предпандемический период выявил уменьшение на 90% числа пациентов с диагнозом «грипп», на 76% снизилось количество пациентов с диагнозом «пневмония», на 66% отмечено уменьшение количества пациентов с диагнозом острого синусита. В отличие от взрослой популяции увеличения вирусной пневмонии у детей не наблюдалось [4, 5].

Однако начиная с осени 2021 г. отмечен существенный рост заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ), не связанными с SARS-CoV-2, как в России, так и в других странах. В этот период отиты, синуситы, и особенно пневмонии бактериальной этиологии, сохраняют свою актуальность в педиатрической практике. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в допандемический период внебольничная пневмония (ВП) являлась основной причиной педиатрических госпитализаций и составляла 14% всех смертей детей в возрасте до 5 лет<sup>1</sup>. Насколько ухудшится ситуация после столь широкого и необоснованного применения антибактериальных препаратов (АБП), в первую очередь макролидов, в период COVID-19, остается только предполагать. В создавшихся условиях для врачей амбулаторного звена особенно важно своевременно оценивать риск бактериальной инфекции в каждом конкретном случае и рационально

проводить выбор антибактериального препарата на основании особенностей этиологического спектра возбудителей и их антибиотикорезистентности.

## ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Этиологическая структура ВП тесно связана с возрастом ребенка. У детей в возрасте до 3 мес. ВП чаще ассоциированы с такими возбудителями, как респираторные вирусы и бактерии *Escherichia coli*, *Chlamydomypha trachomatis*, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *S. aureus*. В возрасте от 3 мес. до 5 лет основная роль принадлежит *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), но возможно участие *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Chlamydomypha pneumoniae* (*C. pneumoniae*). В возрасте старше 5 лет *S. pneumoniae* сохраняет главную роль, но значительно увеличивается роль атипичных бактерий (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) [6].

Лидирующие позиции в России, согласно данным онлайн-проекта «Карта антибиотикорезистентности России» – AMR map (разработан совместно НИИ антимикробной химиотерапии и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии), при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей у детей до 5 лет все так же занимают *S. pneumoniae* (79,2%) и *H. influenzae* (14,46%). Атипичные возбудители, особенно *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, ответственны почти за 20% пневмоний у дошкольников. Их роль значительно возрастает у детей школьного возраста<sup>2</sup> [7]. В литературе имеются немногочисленные и противоречивые данные из разных стран об изменении значимости бактериальных патогенов в этиологии ВП у детей с внебольничной инфекцией, не связанной с SARS-CoV-2. По данным ученых из Кореи, проводивших сравнение годовых показателей заболеваемости детскими бактериальными инфекциями, вызванными 9 патогенами (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *Salmonella*, *L. monocytogenes* и *E. coli*) до и во время пандемии COVID-19

<sup>1</sup> World Health Organization (WHO). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014*. Geneva: World Health Organization; 2014. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.

<sup>2</sup> World Health Organization. *The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20<sup>th</sup> WHO model list of essential medicines and the 6<sup>th</sup> model list of essential medicines for children)*. Geneva: World Health Organization; 2017. 604 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259481>.

уровень заболеваемости пневмонией, вызванной *S. pneumoniae*, снизился на 57%, на 59% уменьшилось количество заболеваний, вызванных *Salmonella*. Эти результаты казались бы логичными, учитывая предпринятые ограничительные мероприятия в период пандемии. Однако авторы отмечают, что в этот период не наблюдалось снижения значимости бактериальных инфекций, обусловленных *S. aureus*, *S. agalactiae* и *E. coli*. В результате отмечалось относительное перераспределение с увеличением числа инфекций, вызванных данными патогенами [8].

Аналогичные результаты были опубликованы в журнале *Lancet* в 2021 г. Данные по выделению бактериальных возбудителей респираторных инфекций были получены из 27 лабораторий 26 стран. В исследовании отмечено значительное и устойчивое сокращение инвазивных заболеваний, вызванных *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. Частота зарегистрированных инфекций *S. pneumoniae* снизилась на 68% на 4-й нед. пандемии и на 82% через 8 нед. от начала пандемии. Однако существенных изменений в заболеваемости инфекциями, вызванными *S. agalactiae*, не наблюдалось [9].

Согласно исследованиям, проведенным в США, отмечены изменения в идентифицированных серотипах *S. pneumoniae*. Согласно представленным данным выделение серотипа 21 значительно снизилось, в то время как серотипами потенциальной важности стали невакцинальные серотипы 15B и 23A [10].

Сохраняют свое значение в этиологии ВП атипичные возбудители *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, особенно у детей старше 5 лет. На их долю приходится от 8 до 25% всех случаев заболевания, что необходимо учитывать при выборе стартового антибактериального препарата [6].

Таким образом, в период пандемии COVID 19 сохраняют свое лидирующее значение основные бактериальные патогены ВП – *S. pneumoniae*, *H. influenzae* с увеличением роли *S. aureus*, что следует учитывать при выборе АБП.

В период пандемии COVID-19 остро встал вопрос глобального распространения антибиотик-устойчивых возбудителей. Быстрое распространение SARS-COV-2 в мире, тяжесть и непредсказуемость течения заболевания, неопределенность патогенетических механизмов поражения легких и недостаток клинических исследований и доказательной базы по терапии данного заболевания привели к необоснованно широкому назначению антибактериальных препаратов. Так, по данным ВОЗ и опубликованных зарубежных исследований, более 70–80% пациентов с новой коронавирусной инфекцией получали антибактериальную терапию как амбулаторно, так и в стационаре, в то время как бактериальная суперинфекция выявляется не более чем у 3,5–8% пациентов<sup>3</sup> [11]. Сложившаяся ситуация не могла не повлиять на рост устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Уже в опубликованном в 2014 г. отчете ВОЗ, посвященном проблеме глобальной резистентности к антибио-

тикам, *S. pneumoniae* указан в перечне из 9 важнейших возбудителей, устойчивость которого к АБП вызвала международную озабоченность<sup>4</sup>. Согласно данным глобальной программы мониторинга антимикробной резистентности SENTRY Antimicrobial Surveillance Program за период 2015–2017 гг. чувствительность штаммов *S. pneumoniae* (n = 324), выделенных у пациентов с ВП в странах Восточной Европы, к пенициллину составила 62%, к азитромицину – 64,8%, в то время как к цефтриаксону – 89,9% и к амоксициллину/клавуланату – 89,8% [12]. Последние данные по чувствительности пневмококков, выделенных в РФ в доковидную эру, были получены в исследовании SPECTRUM. Полученные результаты указывают на высокую резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину, эритромицину и тетрациклину [13].

Высокая резистентность возбудителей ВП отмечается не только в России. Опубликованные в 2021 г. наблюдения китайских ученых по мониторингу серотипов пневмококка на фоне использования вакцин против пневмококковой инфекции свидетельствуют об увеличении роли новых серотипов *S. pneumoniae* и их полирезистентности к АБП. Так, в исследовании установлено, что все штаммы *S. pneumoniae* серогруппы 15, выделенные у пациентов с ВП в период пандемии, были устойчивы к эритромицину, а резистентность их к пенициллину достигает 78,57% [14].

Расширение вакцинопрофилактики инфекций, вызванных *H. influenzae*, в последнее десятилетие существенно снизило значимость данного патогена в этиологии ВП у детей в развитых странах. Особое значение данный возбудитель играет у детей до 5 лет [15]. Однако тенденция увеличения числа β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*, резистентных к незащищенным аминопенициллинам, существенно настораживает медицинское сообщество<sup>5</sup> [16].

Таким образом, результаты российских и международных исследований, опубликованные в последние годы, свидетельствуют о росте резистентности основных возбудителей к наиболее часто используемым АБП. Все чаще публикуются данные о распространении штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью и резистентных к пенициллину макролидов. Появились сведения об изолятах *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к парентеральным ЦС III поколения (цефотаксиму и цефтриаксону) [17]. Отмечается увеличение числа β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*, резистентных к незащищенным аминопенициллинам.

В создавшихся условиях особенно важно сохранить эффективность имеющихся в арсенале врача АБП. Для этого необходимо сократить необоснованное использование АБП, рекомендовать их только при высокой вероятности или доказанной бактериальной инфекции, а выбор препарата должен быть основан на значимости возбудителя и его антибиотикорезистентности в каждом конкретном случае.

<sup>4</sup> World Health Organization (WHO). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014*. Geneva: World Health Organization; 2014. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.

<sup>5</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2019*. Stockholm: ECDC; 2020. 28 p. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf>.

<sup>3</sup> World Health Organization. *Clinical management of COVID-19 – Interim Guidance*. 2020. Geneva; 2020. 59 p. Available at: [https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2005\\_clinical\\_management\\_of\\_covid-19-v7.pdf](https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2005_clinical_management_of_covid-19-v7.pdf).

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

В 2022 г. одобрены Министерством здравоохранения России и опубликованы на сайте министерства клинические рекомендации по внебольничным пневмониям у детей [18]. В данном документе определены четкие алгоритмы диагностики и выбора АБП у детей в амбулаторных условиях. В документе указано, что решение вопроса о назначении антибактериальной терапии при ВП основано на подтверждении бактериальной этиологии заболевания. Эмпирический выбор стартового антибактериального препарата у постели больного базируется на оценке значимости возбудителя у конкретного пациента, вероятности его резистентности к антибактериальным препаратам. В процессе лечения важно определить необходимые и достаточные дозы и длительность курса терапии ВП.

Первоочередной задачей выбора антибактериального препарата является подтверждение бактериальной этиологии внебольничной пневмонии. Эталонного стандартного теста для определения этиологии ВП не существует. Диагностика ВП при первичном осмотре базируется на данных анамнеза и клинического осмотра пациента, что сопряжено с существенными трудностями. Подтверждением диагноза является оценка лабораторных и лучевых методов диагностики [19].

Определение этиологии возбудителя у постели больного является непростой задачей для врача амбулаторного звена. Только правильная интерпретация клинико-анамнестических и физикальных данных поможет определиться с необходимостью незамедлительного назначения АБП.

Классические симптомы ВП – лихорадка, тахипноз, признаки дыхательной недостаточности (одышка, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания). Данные симптомы не являются специфичными для ВП бактериальной этиологии. Результаты систематического обзора 23 проспективных когортных исследований, уточняющих корреляцию между клиническими симптомами и рентгенологическими данными, проведенных на предмет диагностики пневмонии у детей младше 5 лет, свидетельствуют, что наличие умеренной гипоксемии (сатурация кислородом  $\leq 96\%$ ) и признаки дыхательной недостаточности (кряхтение, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания) наиболее часто коррелируют с пневмонией, тогда как нормальная оксигенация (сатурация кислорода  $> 96\%$ ) снижает вероятность пневмонии.

Особое значение имеет технически правильно проведенный осмотр пациента. Согласно клиническим рекомендациям изменения при перкуссии и аускультации специфичны, но также малочувствительны. Укорочение перкуторного звука встречается лишь в 75% случаев, локальное ослабленное или бронхиальное дыхание – в 53%, а мелкопузырчатые хрипы – всего в 39%. Хотя бы один из этих 3 симптомов выявляется лишь у 70% больных, у остальных пневмонии протекают как «немые» [18].

Особое значение для постановки диагноза «ВП» в амбулаторной практике имеет сочетание симптомов. Так, чувствительность сочетания лихорадки, тахипноз, локального ослабления дыхания и мелкопузырчатых влажных хрипов в диагностике ВП составляет около 94% [20].

Важное значение в этиологической диагностике пневмоний играют лабораторные показатели. Высокий лейкоцитоз (более 15 тыс/мкл) и нейтрофилез (более 10 тыс/мкл) в клиническом анализе крови, повышение прокальцитонина более 2 нг/мл с большой вероятностью свидетельствуют о бактериальном генезе заболевания [18]. Показатели белой крови, соответствующие референсным значениям, требуют уточнения поражения легких и исключения специфической этиологии пневмонии (например, туберкулеза).

Золотым стандартом диагностики пневмонии являются рентгенологические методы исследования, позволяющие визуализировать изменения в легких. В пользу пневмонии свидетельствуют выявленные при рентгенограмме грудной клетки инфильтративные изменения в проекции легких. Гомогенные тени с четкими границами (консолидация) характерны для типичных бактериальных пневмоний [19].

Согласно литературным данным, чувствительность рентгенологически подтвержденной пневмонии к пневмококковой инфекции составила 93% (95% доверительный интервал (ДИ) 80–98%), а вот отрицательная прогностическая ценность нормальной рентгенограммы грудной клетки составила 92% (95% ДИ 77–98%). Следовательно, результаты рентгенологически подтвержденной пневмонии фактически являются предикторами бактериальной пневмонии [21].

## ВЫБОР СТАРТОВОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Следующим этапом в выборе антибактериального препарата является определение значимости возбудителя и его возможной антибиотикорезистентности у конкретного больного [19].

Как было указано выше, основными возбудителями и ВП у детей с 3 мес. до 5 лет являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Соответственно, выбор АБП должен быть определен с учетом его эффективности в отношении данных возбудителей.

ВОЗ рекомендует с целью предупреждения глобального распространения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов сгруппировать АБП по трем категориям: ACCESS (доступность), WATCH (бдительность наблюдения), RESERVE (резерв). В группу ACCESS были включены амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. Данная группа предложена для массовой доступности при лечении широкого спектра инфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Группу WATCH (макролиды, цефалоспорины 3-го поколения и фторхинолоны) рекомендуют использовать для терапии небольшого перечня инфекций, чтобы предотвратить развитие

резистентности. В группу RESERVE (запаса) эксперты ВОЗ включили такие препараты, как колистин, цефалоспорины 4–5-го поколения. Они используются только в случае тяжелых инфекций, когда все другие варианты лечения неэффективны<sup>6</sup>.

В большинстве случаев возбудителем ВП у детей является *S. pneumoniae*, что определяет выбор стартового антибиотика. Согласно клиническим рекомендациям таким препаратом при ВП у детей с 3-месячного возраста является амоксициллин в пероральной форме и в стандартной дозировке 45–55 мг/кг/сут, разделенной на 2–3 приема. Амоксициллин представляет собой полусинтетический пенициллин, который ингибирует один или более ферментов (известные как пенициллинсвязывающие белки), которые играют роль в биосинтезе пептидогликана. Пептидогликан является структурным элементом клеточной стенки бактерий. Ингибирование синтеза пептидогликана приводит к ослаблению клеточной стенки, после чего обычно следует лизис и гибель бактериальной клетки<sup>7</sup>.

Амоксициллин выпускается в разных формах: таблетках, суспензиях, порошках для приготовления суспензий или парентерального введения и др. В последнее время на рынке стали появляться новые, повышающие удобство применения формы. Одной из них являются диспергируемые таблетки. Амоксициллин в форме диспергируемых таблеток представлен, в частности, российским лекарственным препаратом Амоксициллин Экспресс (ГК «Фарм-стандарт»), который выпускается в четырех дозировках: 125, 250, 500, 1000 мг. Таблетки непосредственно перед применением следует развести в воде (не менее чем в 50 мл) и тщательно перемешать. Полученную смесь, имеющую легкий фруктовый вкус, необходимо принять сразу после приготовления<sup>8</sup>.

Применение диспергируемых таблеток снижает риск ошибок дозирования по сравнению с пероральными суспензиями, поскольку диспергируемая таблетка – одна доза суспензии, заключенная в таблетку. Данная форма выпуска препарата позволяет использовать его у маленьких пациентов, испытывающих затруднения с глотанием. Следует особо отметить рекомендации ЮНИСЕФ и ВОЗ, в которых четко обозначена позиция – в тех клинических случаях, когда имеются показания для назначения пероральных антибиотиков, должны использоваться АБ в виде диспергируемых таблеток<sup>9, 10</sup>, т. к., помимо удобства применения, они обеспечивают более высокую точность дозирования [22]. Преимуществом диспергируемых таблеток является высокая абсорбция амоксициллина по сравнению с капсулами. Эффективность диспергируемых таблеток амоксициллина сопоставима с вну-

тримышечным способом введения при нетяжелых формах заболевания. Антибактериальные препараты в форме диспергируемых таблеток обладают высоким профилем безопасности, т. к. их применение снижает остаточные количества антибиотика в кишечнике, уменьшая влияние на естественную микрофлору желудочно-кишечного тракта [22].

При выборе стартового антибактериального препарата требуется учитывать высокую распространенность антибиотикоустойчивых штаммов возбудителей в различных географических регионах России и среди пациентов, имеющих высокий риск наличия лекарственно-устойчивых микроорганизмов.

Основными механизмами резистентности к амоксициллину являются мутация пенициллинсвязывающих белков, ферментативная и инактивация бета-лактамазами, в результате чего уменьшается сродство антибиотика к мишени.

Устойчивость *S. pneumoniae* к бета-лактамам связана с модификацией структуры пенициллинсвязывающих белков. В результате повышается минимальная подавляющая концентрация этих препаратов и снижается их клиническая эффективность. С целью преодоления резистентности *S. pneumoniae* к бета-лактамам существуют рекомендации назначения препаратов в увеличенной дозе: амоксициллин – 80–90 мг/кг/сут, цефтриаксон – 50–80 мг/кг/сут<sup>11</sup> [23]. Рекомендовать увеличенные дозы β-лактамов следует в регионах с высокой частотой резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину и у детей.

Другой механизм резистентности обусловлен тем, что амоксициллин разрушается β-лактамазами, которые могут вырабатывать некоторые возбудители, например *H. influenzae*, *S. aureus*, *E. coli*. Согласно исследованиям *H. influenzae* практически в 100% случаев вырабатывает β-лактамазы, инактивирует β-лактамы антибиотики, что предопределяет неэффективность применения незащищенного амоксициллина [24]. Высокий риск наличия данных возбудителей наиболее вероятен у детей, имеющих т. н. факторы риска. Среди них – дети в возрасте до 2 лет; пациенты, принимавшие АБП в последние 3 мес.; посещающие детские дошкольные учреждения или находящиеся в детских образовательных учреждениях с круглосуточным пребыванием; пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию [17, 18]. У данной группы пациентов стартовыми при лечении ВП являются препараты, активные в отношении штаммов, продуцирующих β-лактамазы: защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), цефалоспорины II–III поколения, карбапенемы. Основу терапии бактериальных респираторных инфекций в амбулаторных условиях составляют пероральные защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат) [19].

Таким образом, защищенные аминопенициллины являются стартовыми препаратами в случае, если

<sup>6</sup> World Health Organization. *The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20<sup>th</sup> WHO model list of essential medicines and the 6<sup>th</sup> model list of essential medicines for children)*<sup>6</sup>. Geneva: World Health Organization; 2017. 604 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259481>.

<sup>7</sup> Инструкция к препарату Амоксициллин ЭКСПРЕСС. ЛП-005523 от 20.05.2019. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/amoxicillin-express>.

<sup>8</sup> Там же.

<sup>9</sup> ВОЗ. Информационный бюллетень №331. Ноябрь 2015 г. Режим доступа: <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru>.

<sup>10</sup> UNICEF Supply Division. *Amoxicillin Dispersible Tablets: Product Profile, Availability and Guidance*. 2013. Available at: <https://www.unicef.org/supply/media/5021/file/amoxicillin-dt-supply-note-2013.pdf>.

<sup>11</sup> NICE. *Draft Consultation: Pneumonia (community-acquired): Antimicrobial Prescribing*. 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10130/documents>.

у ребенка имеются факторы риска наличия антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, или при неэффективности стартовой терапии амоксициллином. В этой ситуации применяют стандартные дозы амоксициллина/клавуланата (45–60 мг/кг/сут по амоксициллину, разделенных на 2–3 приема).

На российском рынке в рамках линейки антибиотиков «Экспресс» присутствует препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС ГК «Фармстандарт». Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС выпускается в четырех дозировках (125 + 31,25 мг; 250 + 62,5 мг; 500 + 125 мг; 875 + 125 мг) в виде диспергируемых таблеток. Применение препарата возможно у детей с 1 года для данной лекарственной формы. Диспергируемые таблетки с широкой линейкой выпуска позволяют четко дозировать препарат и эффективно использовать его в педиатрической практике<sup>12</sup>.

В клинических рекомендациях оговаривается терапия высокой дозой амоксициллина/клавуланата (60–90 мг/кг/сут по амоксициллину, разделенных на 2–3 приема). Данная стартовая терапия рекомендуется в случаях, если у ребенка с ВП выделен пенициллин-резистентный штамм пневмококка, имеется подозрение на микст-инфекцию или если пациент получал β-лактамы антибиотики в последние 3 мес. [25].

У пациентов с тяжелыми ВП препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения – цефотаксим и цефтриаксон, которые обладают высокой активностью в отношении резистентных штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Широкое использование цефтриаксона в амбулаторной практике обусловлено длительным периодом полувыведения препарата, что позволяет вводить его один раз в сутки. С учетом появления антибиотикорезистентных штаммов в настоящее время данная группа препаратов относится к группе WATCH и рекомендуется для использования в стационарных условиях.

Подозрение на ВП, вызванную атипичными бактериями (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), является показанием для назначения антибиотиков группы макролидов.

## КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Критерием эффективности антибактериальной терапии служит регресс клинических симптомов – стойкое снижение температуры тела до 37,2 °С или ее нормализация в течение не менее 2 сут.; отсутствие признаков интоксикации, дыхательной недостаточности, тенденция к нормализации общего анализа крови. Рентгенологическая динамика чаще отстает от клинко-лабораторного улучшения и может сохраняться 2–3 нед. Критерием эффективности на рентгенограммах является отсутствие отрицательной динамики при клинко-лабораторном улучшении.

При правильной этиологической диагностике ВП и назначенной в соответствии с клиническими реко-

мендациями антибактериальной терапии клинко-лабораторное улучшение наступает через 48–72 ч. При деструктивных пневмониях улучшение отмечается через 72–96 ч [18].

Курс лечения при ВП нетяжелого течения составляет 5–10 дней. Пневмонии с тяжелым течением, в т. ч. непневмококковые пневмонии, могут потребовать 14-дневного курса терапии [18].

Таким образом, АБП назначаются по строгим показаниям при высокой вероятности или доказанности этиологической роли бактериального возбудителя ВП. Стартовым препаратом в данном случае является амоксициллин. При неэффективности терапии или наличии факторов риска лекарственно-устойчивых возбудителей у пациента рекомендуются ингибиторзащищенные аминопенициллины (амоксициллина/клавуланат).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность острых респираторных заболеваний в современном мире, отсутствие «золотого стандарта» диагностики бактериальных инфекций способствовали нерациональному использованию антибактериальных препаратов и повышению роли антибиотикорезистентных штаммов бактериальных патогенов внебольничной пневмонии *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. В создавшихся условиях врачу амбулаторного звена важно не только назначить пациенту эффективный антибактериальный препарат, но и предотвратить дальнейшее расширение лекарственно-устойчивых возбудителей. Для достижения данной цели необходимо неукоснительно соблюдать национальные рекомендации по антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в амбулаторной практике. Согласно Российским клиническим рекомендациям препаратом первого выбора у детей с внебольничной пневмонией является амоксициллин. Дозировка препарата (стандартная, высокая) определяется с учетом риска наличия антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae*. В случае его неэффективности или если у ребенка имеются факторы риска наличия антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, стартовыми препаратами становятся защищенные аминопенициллины. При этом выделение пенициллин-резистентного пневмококка или подозрение на микст-инфекцию является показанием для назначения высоких доз по амоксициллину.

Строгое соблюдение клинических рекомендаций по диагностике и терапии внебольничных пневмоний, применение ограниченного спектра антибактериальных препаратов (амоксициллина, ингибиторзащищенных аминопенициллинов), их рациональное дозирование и курсовое использование, рекомендованное руководствами, предотвратит угрозу потери антибиотиками эффективности при лечении инфекционных заболеваний.



Поступила / Received 05.03.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 20.03.2022  
Принята в печать / Accepted 21.03.2022

<sup>12</sup> Инструкция к препарату амоксициллин + клавулановая кислота ЭКСПРЕСС. ЛП-005622 от 01.07.2019.

- Hatoun J., Correa E.T., Donahue S.M.A., Vernacchio L. Social distancing for COVID-19 and diagnoses of other infectious diseases in children. *Pediatrics*. 2020;146(4):e2020006460. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-006460>.
- Katz S.E., Spencer H., Zhang M., Banerjee R. Impact of the COVID-19 pandemic on infectious diagnoses and antibiotic use in pediatric ambulatory practices. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2021;10(1):62–64. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa124>.
- Angoulvant F., Ouldali N., Yang D.D., Filser M., Gajdos V., Rybak A. et al. Coronavirus disease 2019 pandemic: impact caused by school closure and national lockdown on pediatric visits and admissions for viral and nonviral infections—a time series analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;72(2):319–22. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa710>.
- Tanislav C., Kostev K. Fewer non-COVID-19 respiratory tract infections and gastrointestinal infections during the COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2022;94(1):298–302. <https://doi.org/10.1002/jmv.27321>.
- Ippolito G., La Vecchia A., Umbrello G., Di Pietro G., Bono P., Scalia S. et al. Disappearance of Seasonal Respiratory Viruses in Children Under Two Years Old During COVID-19 Pandemic: A Monocentric Retrospective Study in Milan, Italy. *Front. Pediatr*. 2021;9:721005. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.721005>.
- Geppe N.A., Kozlova L.B., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Манеров Ф.К., Мизерницкий Ю.Л., Чучалин А.Г. *Внебольничная пневмония у детей: клиническое руководство*. М.: МедКом-Про; 2020. 80 с. Режим доступа: <https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/Vnebolnichnaya.pdf>.  
Geppe N.A., Kozlova L.V., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Manerov F.K., Mizernitskii Yu.L., Chuchalin A.G. *Community-acquired pneumonia in children: clinical guidance*. Moscow: MedKom-Pro; 2020. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/Vnebolnichnaya.pdf>.
- Esposito S., Patria M.F., Tagliabue C., Longhi B., Papa S.S., Principi N. CAP in children. In: Chalmers J.D., Pletz M.W., Aliberti S. (eds.). *Community-Acquired Pneumonia. European Respiratory Monographs*. Sheffield: European Respiratory Society; 2014, pp. 130–139. <https://doi.org/10.1183/1025448x.erm6314>.
- Kim Y.K., Choi Y.Y., Lee H., Song E.S., Ahn J.G., Park S.E. et al. Differential Impact of Nonpharmaceutical Interventions on the Epidemiology of Invasive Bacterial Infections in Children During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(2):91–96. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003414>.
- Brueggemann A.B., Jensen van Rensburg M.J., Shaw D., McCarthy N.D., Jolley K.A., Maiden M.C.J. et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*. 2021;3(6):e360–e370. [https://doi.org/10.1016/S25589-7500\(21\)00077-7](https://doi.org/10.1016/S25589-7500(21)00077-7).
- Kaur R., Schulz S., Fuji N., Pichichero M. COVID-19 Pandemic Impact on Respiratory Infectious Diseases in Primary Care Practice in Children. *Front Pediatr*. 2021;9:722483. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.722483>.
- Nori P., Cowman K., Chen V., Bartash R., Szymczak W., Madaline T. et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(1):84–88. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.368>.
- Sader H.S., Flamm R.K., Streit J.M., Carvalhaes C.G., Mendes R.E. Antimicrobial activity of ceftaroline and comparator agents tested against organisms isolated from patients with community-acquired bacterial pneumonia in Europe, Asia, and Latin America. *Int J Infect Dis*. 2018;77:82–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.10.004>.
- Козлов Р.С., Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Куркова А.А., Кузьменков А.Ю. и др. Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование SPECTRUM). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):127–137. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.127-137>.  
Kozlov R.S., Muraviov A.A., Chagaryan A.N., Ivanchik N.V., Kurkova A.A., Kuzmenkov A.Yu. et al. The prevalence and antimicrobial susceptibility of circulating *S. pneumoniae* serotypes in adult population in Russia (epidemiological study SPECTRUM). *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*. 2021;23(2):127–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.127-137>.
- Shi W., Du Q., Yuan L., Gao W., Wang Q., Yao K. Antibiotic Resistance and Molecular Biological Characteristics of Non-13-Valent-Pneumococcal Conjugate Vaccine Serogroup 15 *Streptococcus pneumoniae* Isolated From Children in China. *Front Microbiol*. 2022;12:778985. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.778985>.
- Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Гемофильная инфекция у детей при спорадической заболеваемости: клинические случаи с разным (благоприятным или летальным) исходом. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(3):241–245. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i3.1735>.
- Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Haemophilus influenzae infection in children during sporadic morbidity: clinical cases with different (favorable or fatal) outcomes. *Current Pediatrics*. 2017;16(3):241–245. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i3.1735>.
- Torunkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M., Sidorenko S., Kozhevnikov R., Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(5 Suppl.):v14–v21. <https://doi.org/10.1093/jac/dky065>.
- Лобзин Ю.В., Брико Н.И., Козлов Р.С., Сидоренко С.В., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. и др. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». 31 марта 2018 г., Москва. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;3(3):10–15. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezolyutsiya-ekspertnogo-soveta-printsipy-ratsionalnoy-antibiotikoterapii-respiratornyh-infektsiy-u-detej-sohranim-antibiotiki-dlya>.
- Lobzin Yu.V., Briko N.I., Kozlov R.S., Sidorenko S.V., Tatchenko V.K., Bakradze M.D. et al. Resolution of the Expert Council "Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Let's preserve antibiotics for future generations". March 31, 2018, Moscow. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;3(3):10–15. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezolyutsiya-ekspertnogo-soveta-printsipy-ratsionalnoy-antibiotikoterapii-respiratornyh-infektsiy-u-detej-sohranim-antibiotiki-dlya>.
- Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.В., Бакрадзе М.Д., Вишнева Е.А. и др. *Пневмония (внебольничная): клинические рекомендации*. 2022. М.; 2022. 56 с. Режим доступа: <https://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/bfd/jnyyip44ohjx7da51ymksg-bqqaq6odw9.pdf>.  
Baranov A.A., Kozlov R.S., Namazova-Baranova L.S., Andreeva I.V., Bakradze M.D., Vishneva E.A. et al. *Pneumonia (community-acquired): clinical guidelines*. 2022. Moscow; 2022. 56 p. (In Russ.) Available at: <https://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/bfd/jnyyip44ohjx7da51ymksg-bqqaq6odw9.pdf>.
- Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Особенности диагностики и антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в период пандемии COVID-19. *PMЖ. Мать и дитя*. 2021;4(1):70–76. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-1-70-76>.  
Zaitseva S.V., Zaitseva O.V., Lokshina E.E. Diagnosis and antibacterial treatment for community-acquired pneumonia in children during the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(1):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-1-70-76>.
- Bilkis M.D., Gorgal N., Carbone M., Vazquez M., Albanese P., Branda M.C. et al. Validation and development of a clinical prediction rule in clinically suspected community-acquired pneumonia. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(6):399–405. <https://doi.org/10.1097/pec.0b013e3181e05779>.
- Nascimento-Carvalho C.M., Araújo-Neto C.A., Ruuskanen O. Association between bacterial infection and radiologically confirmed pneumonia among children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5):490–493. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000622>.
- Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(3–4):81–91. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.  
Zyryanov S.K., Baibulatova E.A. The Use of New Dosage Forms of Antibiotics as a Way to Improve the Effectiveness and Safety of Antibiotic Therapy. *Antibiotiki i Khimioterapija*. 2019;64(3–4):81–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10020>.
- Nascimento-Carvalho C.M., Souza-Marques H.H. Recommendation of the Brazilian Society of Pediatrics for antibiotic therapy in children and adolescents with community-acquired pneumonia. *Pan Am J Public Health*. 2004;15(6):380–387. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892004000600003>.
- Tristram S., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(2):368–389. <https://doi.org/10.1128/cmr.00040-06>.
- Козлов Р.С., Синопальников А.И., Зайцева О.В., Зырянов С.К., Карпова Е.П., Радзиг Е.Ю. и др. Ингибиторозащитный амоксициллин с повышенным содержанием амоксициллина и соотношением действующих компонентов 14:1: место в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей. Резолюция Экспертного совета. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;2(2):6–14. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.1.00036>.  
Kozlov R.S., Sinopalnikov A.I., Zaitseva O.V., Zyryanov S.K., Karpova E.P., Radzig E.Yu. et al. Inhibitor-protected amoxicillin with increased amoxicillin content and active ingredients ratio of 14:1: the use for treatment of community-acquired respiratory infections and ENT infections in children. Expert Council Resolution. *Clinical Review for General Practice*. 2021;2(2):6–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.1.00036>.

---

**Информация об авторах:**

**Зайцева Светлана Владимировна**, доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; врач-пульмонолог, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье д. 20; zcv16@mail.ru

**Зайцева Ольга Витальевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; olga6505963@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Svetlana V. Zaytseva**, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; Pulmonologist, Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; zcv16@mail.ru

**Olga V. Zaytseva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; olga6505963@yandex.ru