

Инфекции дыхательных путей в педиатрической практике: сложные ответы на простые вопросы

И.В. Андреева, О.У. Стецюк, О.А. Егорова

ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

РЕЗЮМЕ

Несмотря на наличие современных высокоэффективных средств профилактики и лечения, инфекции дыхательных путей (ИДП) остаются самой частой причиной обращений за медицинской помощью в педиатрической практике. Ежегодно данной проблеме посвящается множество публикаций, однако интерес врачей к ней с каждым годом лишь увеличивается. В данной статье представлены ответы на достаточно простые на первый взгляд вопросы, которые, однако, нередко вызывают затруднения и споры среди практических врачей и экспертов в области педиатрии. Они касаются целесообразности профилактического использования антибиотиков при острых респираторных заболеваниях с целью предотвращения бактериальных осложнений, влияния антибиотикорезистентности респираторных патогенов (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) на выбор антибактериальной терапии, современного позиционирования макролидов при ИДП и инфекциях ЛОР-органов, тактики назначения аминопенициллинов и ингибиторозащищенных аминопенициллинов в различных клинических ситуациях, подходов к режимам дозирования амоксициллина и амоксициллина/клавуланата в педиатрической практике, места пероральных цефалоспоринов III поколения в алгоритмах терапии ИДП, определения оптимальной продолжительности антибактериальной терапии у детей — аспектов, с которыми врач-педиатр ежедневно сталкивается в своей клинической практике.

Ключевые слова: педиатрия, инфекции дыхательных путей, острые респираторные нарушения, антибиотики, устойчивость к антибиотикам.

Для цитирования: Андреева И.В., Стецюк О.У., Егорова О.А. Инфекции дыхательных путей в педиатрической практике: сложные ответы на простые вопросы. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):105–111. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-105-111.

Respiratory tract infections in pediatrics: difficult answers to simple questions

I.V. Andreeva, O.U. Stetsyuk, O.A. Egorova

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

ABSTRACT

Despite modern highly-effective treatment and preventive tools available to physicians, respiratory tract infections (RTIs) are still the most common reason for referral to pediatricians. A myriad of papers are published every year, however, there is a growing concern over this issue. This paper responds to seemingly simple questions that, however, are often challenging and controversial for physicians and pediatricians. These questions are the use of antibiotics for acute RTIs to prevent bacterial complications, the impact of antibiotic resistance of respiratory pathogens (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*) on antibacterial treatment choice, current position of macrolides in the treatment for RTIs and ENT infections, the prescription of aminopenicillins and inhibitor-protected aminopenicillins in specific clinical situations, dosage regimens of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid in pediatrics, the position of peroral third-generation cephalosporins in the treatment for RTIs, and optimal antibacterial treatment duration in children. Pediatricians often face these issues in routine clinical practice.

Keywords: pediatrics, respiratory tract infections, acute respiratory disorders, antibiotics, antibiotic resistance.

For citation: Andreeva I.V., Stetsyuk O.U., Egorova O.A. Respiratory tract infections in pediatrics: difficult answers to simple questions. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):105–111. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-105-111.

ВВЕДЕНИЕ

Каждый ребенок переносит 3–8 эпизодов инфекции дыхательных путей (ИДП) за год, большинство из них имеют вирусную этиологию [1]. Только 6–8% всех ИДП у детей обусловлены бактериальными возбудителями и требуют назначения антибактериальной терапии (АБТ) [2]. В то же время нельзя оставить без внимания значимость бактериальных ИДП. Например, согласно результатам исследования PAPIRUS (Prospective Assessment of Pneumococcal Infection in Russia), заболеваемость пневмонией в Российской Федерации составляет чуть более 530 случаев

на 100 000 детей до 5 лет [3]. В США ежегодная частота пневмонии составляет 157 случаев на 100 000 детей, наибольшая частота наблюдается у детей до 2 лет (622 случая на 100 000) [4]. Огромное количество публикаций (и российских, и зарубежных) ежегодно посвящается профилактике и лечению ИДП в педиатрии, но интерес врачей к данной проблеме с каждым годом не уменьшается, а лишь увеличивается. Практика ставит перед врачами вопросы, на которые не всегда можно найти однозначные ответы. Некоторым из этих вопросов посвящена данная публикация.

МОЖЕТ ЛИ НАЗНАЧЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОРЗ) ПРЕДОТВРАТИТЬ РАЗВИТИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ?

Ответ на данный вопрос присутствует в целом ряде систематических обзоров, метаанализов, ретроспективных и проспективных исследований, которые продемонстрировали, что профилактическое назначение антибиотиков при ОРЗ не предотвращает развитие бактериальных осложнений. Так, в Кохрейновском метаанализе (2013) был установлен положительный эффект от применения антибактериальных препаратов (АБП) при тонзиллите и фарингите, а именно уменьшение длительности симптомов в среднем на 16 ч, но это в основном было обусловлено включением в метаанализ исследований, в которых АБП назначались при тонзиллофарингите, вызванном *Streptococcus pyogenes* [5]. Авторы отмечают, что польза от назначения АБП при тонзиллите и фарингите весьма скромная [5].

Что касается острого среднего отита (ОСО), то очень наглядными являются результаты ретроспективного когортного исследования, проведенного в Великобритании в 1990–2006 гг. [6]. В ходе данного исследования была проанализирована база данных General Practice Research Database с общим числом детей 2 622 348 (854 ребенка с мастоидитом, из них только у 1/3 была клиника ОСО). Как оказалось, при ОСО отмечается положительный эффект от назначения АБП, однако количество пациентов с ОСО, которых надо пролечить для предотвращения 1 случая мастоидита (number needed to treat, NNT), составляет 4831 [6]. Если бы АБП вообще не назначались при ОСО, то дополнительно возникло бы 255 случаев мастоидита, но при этом в Великобритании в год стало бы на 738 775 назначений АБП меньше [6].

В ходе еще одного ретроспективного когортного исследования, проведенного в Великобритании, были проанализированы сведения о 3,36 млн эпизодов ИДП у детей и взрослых, также полученные из базы данных General Practice Research Database [7]. Как оказалось, после инфекций верхних дыхательных путей, тонзиллита, фарингита и ОСО серьезные осложнения возникают редко, но незначительная польза от назначения АБП присутствует, при этом показатель NNT составляет >4000 [7]. На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что профилактическое назначение АБП для снижения риска возникновения серьезных осложнений инфекций верхних дыхательных путей нецелесообразно [7].

Кохрейновский метаанализ результатов 11 рандомизированных контролируемых исследований, в котором проводилось сравнение АБТ с плацебо при лечении пациентов с симптомами острой инфекции верхних дыхательных путей продолжительностью до 7 дней или острого гнойного ринита продолжительностью до 10 дней, не продемонстрировал пользу от назначения АБП при простудных заболеваниях. Кроме того, в группе АБТ по сравнению с группой плацебо была выше частота нежелательных явлений [8].

Еще в одном Кохрейновском метаанализе (2017 г., 17 исследований, 5099 участников) было установлено, что имеются ограниченные данные о клинической пользе применения АБП при остром бронхите (сокращение выраженности и длительности кашля, продолжительности заболевания на 0,64 дня и периода нарушенной повседневной активности на 0,49 дня), однако преимущества от назначения АБТ

необходимо рассматривать в более широком контексте потенциальных нежелательных лекарственных реакций, чрезмерного применения лекарственных средств для лечения состояний, которые пройдут и без лечения, а также роста антибиотикорезистентности (АБР) респираторных патогенов и удорожания стоимости лечения [9].

Более того, результаты нескольких исследований продемонстрировали, что профилактическое назначение АБП при ОРЗ повышает риск бактериальной инфекции [10–13]. Респираторный тракт здорового человека содержит более 140 различных геномов микроорганизмов, бронхиальное дерево содержит в среднем 2000 бактериальных геномов на 1 см² поверхности, а возникающий дисбиоз респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и кожи на фоне АБТ способствует клиническому развитию патогенной бактериальной инфекции, а также аллергической предрасположенности [10, 13].

ВЛИЯЕТ ЛИ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ РЕСПИРАТОРНЫХ ПАТОГЕНОВ НА ВЫБОР ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИДП В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ?

Несомненно, клиницисту необходимо иметь четкие представления о резистентности наиболее частых бактериальных возбудителей ИДП, а именно *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* и *Haemophilus influenzae*. Наиболее информативным источником данных по АБР различных бактериальных патогенов в РФ является online «Карта антибиотикорезистентности России» — AMRmap (доступна по ссылке www.map.antibiotic.ru), которая разработана совместно НИИ антимикробной химиотерапии и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии [14]. Далее будет представлена информация по АБР респираторных патогенов в РФ за период с 2013 по 2018 г. по данным анализа AMRmap, а также по другим публикациям по данной проблематике за указанный период времени.

С 2013 по 2018 г. в НИИ антимикробной химиотерапии был собран и протестирован 561 штамм *S. pyogenes*, выделенный при ИДП и инфекциях ЛОР-органов у пациентов в возрасте от 0 до 18 лет (рис. 1). Все изоляты β-гемолитического стрептококка серогруппы А (БГСА) сохраняли универсальную чувствительность ко всем β-лактамам антибиотикам, а также к ванкомицину и линезолиду. Наибольший уровень устойчивости отмечен к препаратам тетрациклинового ряда (около 14% нечувствительных штаммов) и к макролидам (около 12% штаммов, нечувствительных к эритромицину).

По данным AMRmap, за указанный период среди протестированных 242 изолятов *H. influenzae* резистентными к ампицилину были 12,8% штаммов. В то же время, по результатам международного исследования SOAR (Survey of Antibiotic Resistance), в котором были изучены 279 штаммов гемофильной палочки, выделенных в РФ в 2014–2016 гг., нечувствительными к амоксициллину оказались 19% изолятов, при этом продукция β-лактамаз была обнаружена у 15,4% штаммов [15]. Амоксициллин/клавуланат сохранял активность против более чем 97,5% изолятов *H. influenzae*.

AMRmap также позволяет изучать динамику АБР различных возбудителей. При анализе чувствительности к АБП пневмококков, выделенных в педиатрической популяции пациентов в 2013–2018 гг., отмечены существенные из-

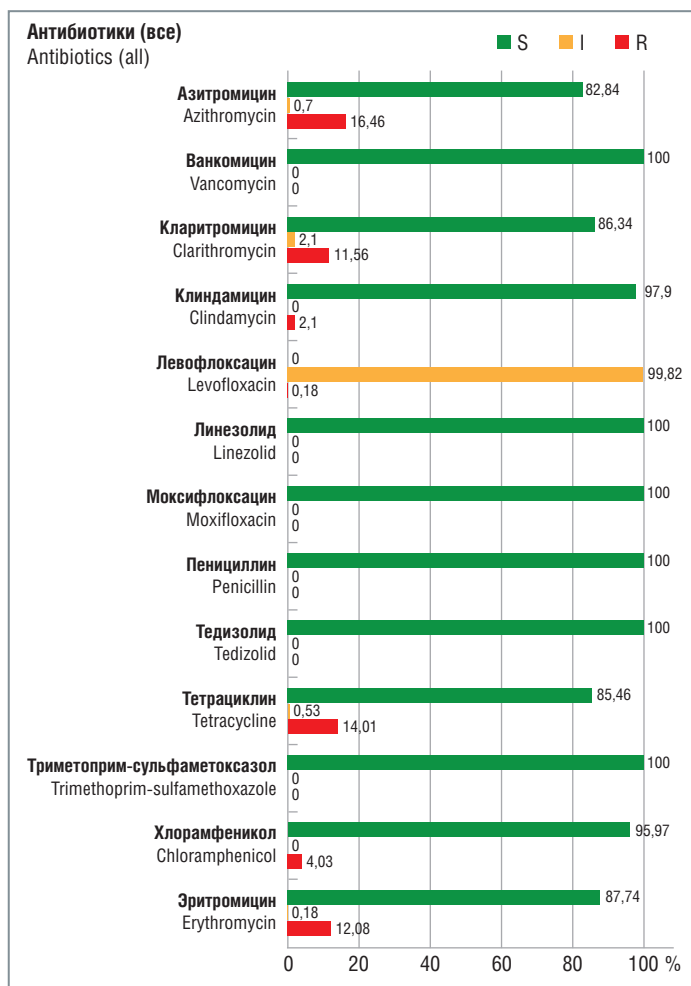


Рис. 1. Чувствительность к антибиотикам *S. pyogenes* (n=561), выделенных при ИДП и инфекциях ЛОР-органов у пациентов от 0 до 18 лет в РФ в 2013–2018 гг.

Fig. 1. Antibiotic susceptibility of *S. pyogenes* (n=561) isolated from patients aged 0–18 years with RTIs and ENT infections in Russian Federation in 2013–2018

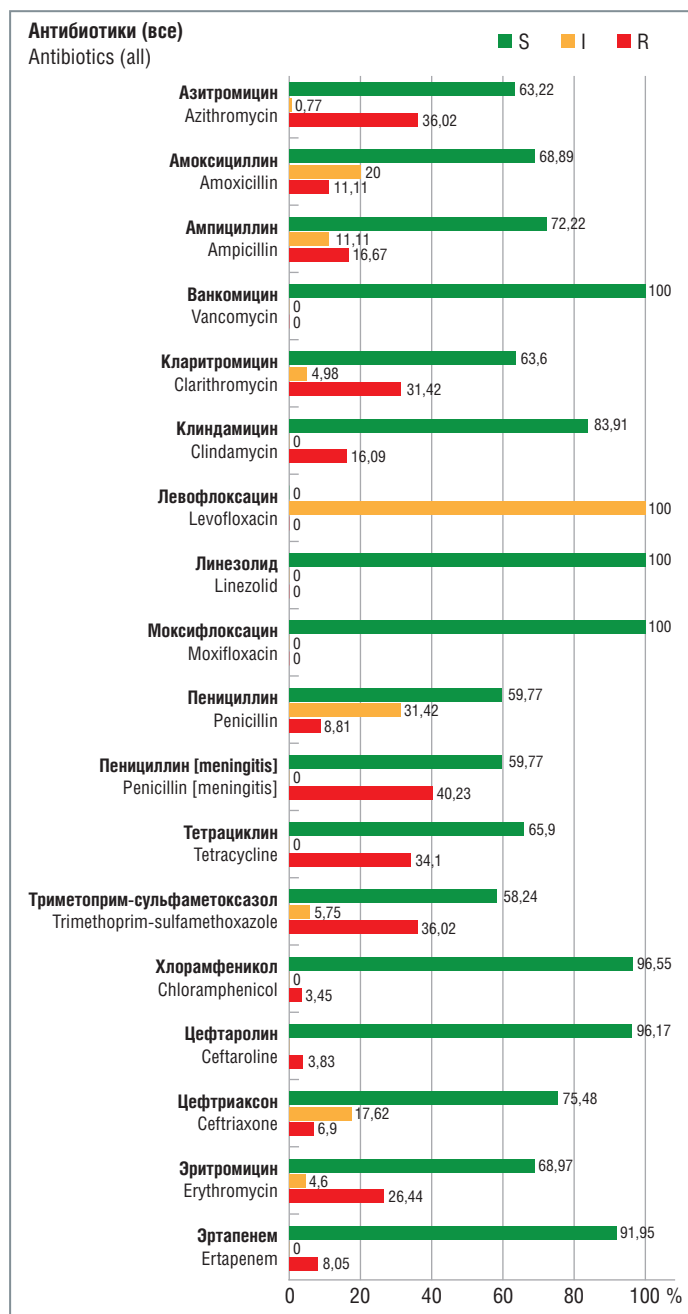


Рис. 2. Чувствительность к антибиотикам *S. pneumoniae* (n=261), выделенных при ИДП и инфекциях ЛОР-органов у пациентов от 0 до 18 лет в РФ в 2013–2018 гг.

Fig. 2. Antibiotic susceptibility of *S. pneumoniae* (n=261) isolated from patients aged 0–18 years with RTIs and ENT infections in Russian Federation in 2013–2018

менения в АБР по сравнению с более ранними периодами времени.

Так, заметно выросли показатели устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину: в среднем по России частота умеренно резистентных штаммов составляет более 30%, а резистентных — почти 9%. Распространение пенициллинорезистентных пневмококков сопровождается увеличением числа изолятов, нечувствительных к парентеральным цефалоспорином III поколения (цефтриаксону), — 17,6% умеренно резистентных и 6,9% резистентных изолятов. Частота резистентности к макролидам по РФ превысила 30% (рис. 2).

Нужно ли исключить макролиды из использования в педиатрической практике в связи с распространением макролидорезистентных штаммов пневмококка?

Несомненно, нельзя игнорировать появившиеся в последние 5 лет тревожные тенденции, в частности рост резистентности пневмококков к макролидам (около 30% в педиатрической популяции пациентов). В связи

с этим макролиды потеряли позиции стартовых препаратов при эмпирической терапии ИДП и инфекций ЛОР-органов у детей.

Макролиды не рассматриваются в Европейских рекомендациях по риносинуситу 2012 г. (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, EPOS) и Руководстве по ведению взрослых и детей с острым бактериальным риносинуситом 2012 г., разработанных Американским обществом по инфекционным болезням (The Infectious Diseases Society of America, IDSA), как препараты для эмпирической АБТ риносинусита, что ранее уже обсуждалось в российских публикациях [16, 17].

Тем не менее нельзя полностью исключить целый класс АБП из клинического использования. В Испании уровень нечувствительности *S. pneumoniae* составляет 25–30%, однако макролиды (азитромицин или кларитромицин) присутствуют в практических рекомендациях по терапии бактериального синусита при аллергии на β -лактамы [18]. В Канаде аналогичная ситуация: при уровне нечувствительности к макролидам, равном 19–23%, азитромицин и кларитромицин остаются в рекомендациях по терапии риносинусита при непереносимости β -лактамов антибиотиков [19].

В Италии уровень резистентности *S. pyogenes* к макролидам составлял в 2000 г. 38,6%, в 2012–2013 гг. — 7,4%, *S. pneumoniae* — 25%, при этом макролиды используются при БГСА-тонзиллофарингите и ОСО в качестве альтернативных препаратов при аллергии на β -лактамы (кларитромицин или азитромицин). А что касается внебольничной пневмонии, то у детей 1–3 мес. и 5–18 лет кларитромицин и азитромицин рассматриваются как препараты выбора наряду с аминопенициллинами [20].

Примером аналогичного подхода к использованию макролидов являются российские клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов «Острый синусит», где указано, что макролиды (азитромицин, кларитромицин, джозамицин) следует применять при остром синусите у детей в случае аллергии на β -лактамы [21]. Конечно же, о макролидах следует помнить и в случаях, когда ИДП (в первую очередь внебольничная пневмония) вызваны атипичными патогенами (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*).

Что лучше назначить — АМОКСИЦИЛЛИН ИЛИ АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ?

При ответе на этот вопрос нужно принимать во внимание как частоту нечувствительности *H. influenzae* к ампициллину (12,8%, а по данным исследования SOAR — 19% изолятов, большинство из них продуцировали β -лактамазы), так и индивидуальные факторы риска наличия резистентной флоры у педиатрических пациентов [22]:

- прием антибиотиков в течение предшествующих 3 мес.;
- госпитализация в течение предшествующих 3 мес.;
- лечение в дневных стационарах поликлиник;
- посещение детских дошкольных учреждений;
- контакт с детьми, посещающими детские дошкольные учреждения;
- иммуносупрессивные заболевания/состояния;
- хронические заболевания органов дыхания (бронхиальная астма);
- сахарный диабет;
- недавние путешествия.

При лечении респираторных инфекций у пациентов с перечисленными факторами риска незащищенные пенициллины могут оказаться неэффективными, поэтому выбор стартовой терапии решается в пользу назначения препарата с более широким микробиологическим спектром и терапевтическими возможностями — амоксициллина/клавуланата [22].

В целом в РФ в настоящее время амоксициллин в качестве стартовой терапии остается приоритетным в слу-

чаях нетяжелого течения инфекции, когда отсутствуют факторы риска инфекции, вызванной антибиотикорезистентными возбудителями. При наличии факторов риска инфекции, вызванной антибиотикорезистентными возбудителями, а также при неэффективности стартовой АБТ следует рассмотреть назначение амоксициллина/клавуланата [22].

Нужны ли в России высокие дозы АМОКСИЦИЛЛИНА ИЛИ АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА?

На этот вопрос в настоящий момент нет однозначного ответа. С одной стороны, рост АБП и распространение умеренно резистентных (>30%) и резистентных (9%) к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* заставляет задуматься о целесообразности назначения амоксициллина или амоксициллина/клавуланата в высоких дозах (90 мг/кг/сут по амоксициллину). С другой стороны, исследований, в которых бы проводилось прямое сопоставление эффективности и безопасности стандартных и высоких доз амоксициллина/клавуланата, почти нет.

В рандомизированном контролируемом исследовании сравнивались стандартные (45 мг/кг/сут) и высокие (90 мг/кг/сут) дозы амоксициллина в течение 3 дней у 876 детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет с внебольничной пневмонией: частота неэффективности терапии составила 5,9% и 7,9% соответственно [23]. Авторы исследования заключают, что клинические исходы у детей с нетяжелой пневмонией не различаются при применении стандартной и высокой дозы амоксициллина [23].

В 2018 г. было опубликовано двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное в США в период с ноября 2014 г. по февраль 2017 г. с участием 315 амбулаторных взрослых пациентов с острым синуситом, в котором сравнивались стандартная и высокая дозы амоксициллина/клавуланата [24]. В связи с тем, что на половине исследования стала недоступной оригинальная высокодозная форма амоксициллина/клавуланата (2000/125 мг), во 2-м периоде исследования стали использовать обычный амоксициллин в дозе 1750 мг в сочетании с 250 мг клавулановой кислоты. Как оказалось, у взрослых пациентов с острым бактериальным синуситом не отмечено различий в улучшении к 3-му дню и излечении к 10-му дню между 1-м и 2-м периодами лечения (табл. 1). Отмечалось лишь несколько более быстрое улучшение при применении высоких доз амоксициллина во 2-м периоде лечения, однако это не повлияло на исходы терапии. При этом частота нежелательных явлений (прежде всего, со стороны ЖКТ) была выше в группе высоких доз, хотя различия не достигли статистической значимости. Частота же тяжелой диареи составила 15,8% во 2-м периоде исследования в группе использования высоких доз амоксициллина/клавуланата и 4,8% в группе использования стандартной дозы ($p=0,048$).

При анализе прогнозируемой эффективности АБП в отношении пневмококка и гемофильной палочки на основании фармакокинетических и фармакодинамических параметров были установлены незначительные различия между стандартной и высокодозной терапией амоксициллином/клавуланатом, но в то же время выявлено явное преимущество амоксициллина/клавуланата перед амоксициллином в отношении *H. influenzae* (табл. 2) [15].

Таблица 1. Сравнение стандартных и высоких доз амоксициллина/клавуланата у взрослых пациентов с острым синуситом [24]**Table 1.** Comparison of standard and high doses of amoxicillin/clavulanate in adult patients with acute sinusitis [24]

Антибиотик Antibiotic	Период 1* / Period 1*			Период 2** / Period 2**		
	Улучшение к 3-му дню, % Improvement by day 3, %	Излечение к 10-му дню, % Recovery by day 10, %	НЯ, % ARs, %	Улучшение к 3-му дню, % Improvement by day 3, %	Излечение к 10-му дню, % Recovery by day 10, %	НЯ, % ARs, %
Амоксициллин/клавуланат 875/125 мг × 2 р./сут Amoxicillin/clavulanate 875/125 mg b.i.d.	37,9	80,8	16,6	34,4	70	12
Высокодозный амоксициллин/клавуланат 2000/125 мг × 2 р./сут High-dose amoxicillin/clavulanate 2000/125 mg b.i.d.	38,8	79,7	28,3	52,4	76,9	17,3
p	0,15	0,87	0,08	0,04	0,43	0,45

Примечание. * Период 1: высокодозный амоксициллин/клавуланат 2000/125 (замедленное высвобождение) × 2 р./сут; ** Период 2: 1750 мг обычного амоксициллина + 250 мг клавулановой кислоты × 2 р./сут; НЯ – нежелательные явления.

Note. * Period 1: high-dose amoxicillin/clavulanate 2000/125 (slow-release) b.i.d.; ** Period 2: standard-dose amoxicillin/clavulanate 1750/250 b.i.d.; ARs – adverse reactions.

Таблица 2. Прогнозируемая эффективность антибиотиков в отношении *S. pneumoniae* и *H. influenzae* на основании фармакокинетических и фармакодинамических параметров [15]**Table 2.** Predictable efficacy of antibiotics against *S. pneumoniae* and *H. influenzae* based on pharmacokinetic/pharmacodynamics parameters [15]

Антибиотик Antibiotic	Прогнозируемая чувствительность, % / Predictable susceptibility, %	
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>
Амоксициллин / Amoxicillin	92,8 (95,0)*	81,0 (84,2)#
Амоксициллин/клавуланат / Amoxicillin/clavulanate	95,0 (97,1)*	97,5 (100)*
Цефуроксим / Cefuroxime	85,0#	76,0^
Цефтриаксон / Ceftriaxone	94,6*	100,0*
Левифлоксацин / Levofloxacin	100,0*	99,6*
Азитромицин / Azithromycin	54,5^	2,2^
Кларитромицин / Clarithromycin	68,8^	0,0^

Примечание. В скобках указана активность высокодозной формы (90 мг/кг/сут амоксициллина). Чувствительность: * >90%; # 75–90%; ^ <75%.

Note. The activity of high-dosage amoxicillin is provided in the brackets (90 mg/kg daily by amoxicillin). Susceptibility: * >90%; # 75–90%; ^ <75%.

ЭФФЕКТИВНЫ ЛИ ПЕРОРАЛЬНЫЕ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III ПОКОЛЕНИЯ (В ЧАСТНОСТИ, ЦЕФИКСИМ) В КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИДП У ДЕТЕЙ?

Когда речь идет о пероральных цефалоспориновых III поколения (цефиксиме, цефтибутене), то в первую очередь нужно помнить, что эти препараты не эквивалентны по активности в отношении основного респираторного патогена *S. pneumoniae* и по эффективности при бактериальных ИДП парентеральным цефалоспоринов III поколения (цефтриаксону и цефотаксиму).

В международном исследовании Alexander Project, в котором приняли участие 26 стран и было протестировано 8882 штамма пневмококка, резистентность пневмококка к цефиксиму составила 30,8% [25]. В соответствии с позицией ВОЗ цефиксим относится к группе watch (бдительность, наблюдение), т. е. к антибиотикам, которые рекомендуются в качестве препаратов для терапии только небольшого перечня инфекций. Цефиксим не рекомендо-

ван ВОЗ для лечения респираторных инфекций у детей, а единственным показанием к его применению в «Примерном перечне основных лекарственных средств» указаны острая инвазивная бактериальная диарея и дизентерия (препарат 2-го ряда) [26]. Тем не менее при тестировании педиатров [27] на вопрос: «Какие β-лактамы сохраняют активность в отношении пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae*?» — более 30% врачей указали цефиксим и около 15% — цефтибутен, что совершенно не соответствует действительности. Применение цефиксима как препарата этиотропной терапии возможно только в случаях установленной (по данным бактериологического исследования) роли *H. influenzae* в качестве единственного этиологического агента ИДП при непереносимости или предшествующей неэффективности препаратов выбора (1-го ряда). Применение же пероральных цефалоспоринов III поколения в качестве препаратов стартовой эмпирической терапии респираторных инфекций абсолютно нецелесообразно.

Какова оптимальная длительность антибактериальной терапии ИДП у детей?

Существуют заболевания, при которых четко оговорена продолжительность АБТ. Так, при стрептококковом тонзиллофарингите длительность применения составляет 10 дней для всех АБП, кроме азитромицина и бензатина бензилпенициллина [1, 28, 29]. При других ИДП и инфекциях ЛОР-органов продолжительность АБТ устанавливается на основании клинической и параклинической динамики. Уже более 10 лет отмечается общая тенденция к сокращению длительности АБТ очень многих нозологических форм инфекционных заболеваний, в т. ч. бактериальных ИДП.

На сегодняшний момент существуют публикации, демонстрирующие эквивалентную эффективность стандартных и коротких курсов АБТ даже такого серьезного заболевания у детей, как внебольничная пневмония.

Так, согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования с участием 2188 детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет с нетяжелым течением внебольничной пневмонии применение амоксициллина в течение 3 дней было сопоставимым по клинической эффективности с его 5-дневным курсом (89,5% и 89,9% соответственно), а приверженность родителей назначенной АБТ составила 94% и 85% соответственно [30].

В опубликованном в 2011 г. обзоре приведены результаты 4 исследований, выполненных в развивающихся странах с участием детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет с диагностированной в соответствии с критериями ВОЗ нетяжелой внебольничной пневмонией. Как оказалось, не было выявлено статистически достоверных различий между 3-дневным и 5-дневным курсами АБТ по клинической неэффективности или частоте возникновения рецидивов [31].

В Кохрейновском систематическом обзоре было показано, что у детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет с нетяжелой пневмонией 3-дневный курс АБТ не уступает по эффективности более длительному курсу лечения [32].

Эксперты Российского респираторного общества, Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America, IDSA) и Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS) полагают, что продолжительность АБТ при внебольничной пневмонии должна составлять не менее 5 дней [33].

Вряд ли большинство педиатров решатся лечить ребенка с нетяжелой внебольничной пневмонией 5 дней. Тем не менее, учитывая возрастающую проблему распространения АБР, нужно помнить о том, что чрезмерно длительное назначение антибиотиков также является фактором риска формирования АБР у патогенов. Как правило, при нормализации температуры тела и положительной клинической и параклинической динамике (результаты инструментальных исследований, лабораторных методов диагностики) на 2–3 сут терапии будет достаточно продолжить АБТ еще в течение 3–4 сут, при этом общая продолжительность назначения АБП составит в среднем 6–8 сут.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной публикации мы попытались аргументированно ответить на частые и весьма непростые вопросы, возникающие у клиницистов. Хочется надеяться, что эта статья поможет педиатрам грамотно и обоснованно выбирать тактику АБТ при бактериальных ИДП.

Литература

1. Баранов А.А., Страчунский Л.С. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. (Практические рекомендации). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007;3:200–210.
2. Meropol S.B., Localio A.R., Metlay J.P. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study. *Ann Fam Med.* 2013;11(2):165–172. DOI: 10.1370/afm.1449.
3. Козлов П.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А. и др. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013;15(4):246–260.
4. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015;372(9):835–845. DOI: 10.1056/NEJMoa1405870.
5. Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11):CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub4.
6. Thompson P.L., Gilbert R.E., Long P.F. et al. Effect of antibiotics for otitis media on mastoiditis in children: a retrospective cohort study using the United Kingdom general practice research database. *Pediatrics.* 2009;123(2):424–430. DOI: 10.1542/peds.2007–3349.
7. Petersen I., Johnson A.M., Islam A. et al. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *BMJ.* 2007;335(7627):982. DOI: 10.1136/bmj.39345.405243.
8. Kenealy T., Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):CD000247. DOI: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.
9. Smith S.M., Fahey T., Smucny J. et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD000245. DOI: 10.1002/14651858.CD000245.pub4.
10. Marsland B.J., Gollwitzer E.S. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(12):827–835. DOI: 10.1038/nri3769.
11. Wypych T.P., Wickramasinghe L.C., Marsland B.J. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat Immunol.* 2019;20(10):1279–1290. DOI: 10.1038/s41590–019–0451–9.
12. Huffnagle G.B., Dickson R.P. The bacterial microbiota in inflammatory lung diseases. *Clin Immunol.* 2015;159(2):177–182. DOI: 10.1016/j.clim.2015.05.022.
13. Sha Q., Truong-Tran A.Q., Plitt J.R. et al. Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31(3):358–364. DOI: 10.1165/rcmb.2003–0388OC.
14. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и др. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(2):84–90.
15. Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M. et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl_5):v14–v21. DOI: 10.1093/jac/dky065.
16. Свистушкин В.М., Гринев И.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом: достигим ли консенсус? *Лечащий врач.* 2012;11:90–96.
17. Свистушкин В.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Обзор современных рекомендаций по тактике ведения пациентов с острым бактериальным риносинуситом в педиатрической практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012;14(3):176–190.
18. Martinez Campos L., Albañil Ballesteros R., de la Flor Bru J. et al. Consensus document on the aetiology, diagnosis and treatment of sinusitis. *An Pediatr (Barc).* 2013;79(5):330.e1–330.e12. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.04.027.
19. Kaplan A. Canadian guidelines for acute bacterial rhinosinusitis: clinical summary. *Can Fam Physician.* 2014;60(3):227–234.
20. Chiappini E., Mazzantini R., Bruzzese E. et al. Rational use of antibiotics for the management of children's respiratory tract infections in the ambulatory setting: an evidence-based consensus by the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(3):231–236. DOI: 10.1016/j.prrv.2013.11.011.
21. Клинические рекомендации. Острый синусит. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016 г.
22. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018;3:10–14.
23. Hazir T., Qazi S.A., Bin Nisar Y. et al. Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2–59 months: a multi-centre, double blind, randomised controlled trial in Pakistan. *Arch Dis Child.* 2007;92(4):291–297. DOI: 10.1136/adc.2005.092494.
24. Matho A., Mulqueen M., Tanino M. et al. High-dose versus standard-dose amoxicillin/clavulanate for clinically-diagnosed acute bacterial sinusitis: A randomized clinical trial. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196734. DOI: 10.1371/journal.pone.0196734.
25. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. et al. Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(2):229–246. DOI: 10.1093/jac/dkg321.
26. WHO Model List of Essential Medicines for Children. March 2017, amended August 2017. (Electronic resource). URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273825/EMLc-6-eng.pdf?ua=1>. Access date: 06.03.2020.
27. Дронов И.А., Мещеряков В.В., Елкина Т.Н. и др. Результаты тестирования педиатров по вопросам антибактериальной терапии при инфекциях дыхательных путей. *Вопросы практической педиатрии.* 2018;13(2):44–48.

28. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):1279–1282. DOI: 10.1093/cid/cis847.

29. Клинические рекомендации. Острый тонзиллофарингит. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016.

30. Agarwal G., Awasthi S., Kabra S.K. et al. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ.* 2004;328(7443):791. DOI: 10.1136/bmj.38049.490255.DE.

31. Sutijono D., Hom J., Zehtabchi S. Efficacy of 3-day versus 5-day antibiotic therapy for clinically diagnosed nonsevere pneumonia in children from developing countries. *Eur J Emerg Med.* 2011;18(5):244–250. DOI: 10.1097/MEJ.0b013e328344fd90.

32. Haider B.A., Saeed M.A., Bhutta Z.A. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD005976. DOI: 10.1002/14651858.CD005976.pub2.

33. Российское респираторное общество; Межрегиональное педиатрическое респираторное общество; Федерация педиатров стран СНГ; Московское общество детских врачей. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет; 2015.

References

1. Baranov A.A., Strachunsky L.S. The use of antibiotics in children in outpatient practice. (Practical recommendations). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2007;3:200–210 (in Russ.).

2. Meropol S.B., Localio A.R., Metlay J.P. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study. *Ann Fam Med.* 2013;11(2):165–172. DOI: 10.1370/afm.1449.

3. Kozlov R.S., Krechikova O.I., Muravyov A.A. et al. Results of a study of the prevalence of community-acquired pneumonia and acute otitis media in children under 5 years of age (PAPIRUS) in Russia. The role of S. pneumoniae and H. influenza in the etiology of these diseases. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2013;15(4):246–260 (in Russ.).

4. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015;372(9):835–845. DOI: 10.1056/NEJMoa1405870.

5. Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11):CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub4.

6. Thompson P.L., Gilbert R.E., Long P.F. et al. Effect of antibiotics for otitis media on mastoiditis in children: a retrospective cohort study using the United Kingdom general practice research database. *Pediatrics.* 2009;123(2):424–430. DOI: 10.1542/peds.2007–3349.

7. Petersen I., Johnson A.M., Islam A. et al. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *BMJ.* 2007;335(7627):982. DOI: 10.1136/bmj.39345.405243.

8. Kenealy T., Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):CD000247. DOI: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.

9. Smith S.M., Fahey T., Smucny J. et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD000245. DOI: 10.1002/14651858.CD000245.pub4.

10. Marsland B.J., Gollwitzer E.S. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(12):827–835. DOI: 10.1038/nri3769.

11. Wypych T.P., Wickramasinghe L.C., Marsland B.J. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat Immunol.* 2019;20(10):1279–1290. DOI: 10.1038/s41590–019–0451–9.

12. Huffnagle G.B., Dickson R.P. The bacterial microbiota in inflammatory lung diseases. *Clin Immunol.* 2015;159(2):177–182. DOI: 10.1016/j.clim.2015.05.022.

13. Sha Q., Truong-Tran A.Q., Plitt J.R. et al. Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31(3):358–364. DOI: 10.1165/rcmb.2003–0388OC.

14. Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A. et al. AMRmap: Internet platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2017;19(2):84–90 (in Russ.).

15. Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M. et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl_5):v14–v21. DOI: 10.1093/jac/dky065.

16. Svistushkin V.M., Grinev I.A., Stetsyuk O.U., Andreeva I.V. Guidelines for the management of adult patients with acute rhinosinusitis: is consensus achievable? *Lechashchii vrach.* 2012;11:90–96 (in Russ.).

17. Svistushkin V.M., Andreeva I.V., Stetsyuk O.U. A review of current recommendations on the management of patients with acute bacterial rhinosinusitis in pediatric practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2012;14(3):176–190 (in Russ.).

18. Martinez Campos L., Albañil Ballesteros R., de la Flor Bru J. et al. Consensus document on the aetiology, diagnosis and treatment of sinusitis. *An Pediatr (Barc).* 2013;79(5):330.e1–330.e12. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.04.027.

19. Kaplan A. Canadian guidelines for acute bacterial rhinosinusitis: clinical summary. *Can Fam Physician.* 2014;60(3):227–234.

20. Chiappini E., Mazzantini R., Bruzzese E. et al. Rational use of antibiotics for the management of children's respiratory tract infections in the ambulatory setting: an evidence-based consensus by the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(3):231–236. DOI: 10.1016/j.prrv.2013.11.011.

21. Clinical recommendations. Acute sinusitis. Ministry of Health of the Russian Federation. National Medical Association of Otolaryngologists. 2016 (in Russ.).

22. Resolution of the Expert Council "Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Preserving antibiotics for future generations". *Pediatriya* (Pril. k zhurn. Consilium Medicum). 2018;3:10–14 (in Russ.).

23. Hazir T., Qazi S.A., Bin Nisar Y. et al. Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2–59 months: a multi-centre, double blind, randomised controlled trial in Pakistan. *Arch Dis Child.* 2007;92(4):291–297. DOI: 10.1136/adc.2005.092494.

24. Matho A., Mulqueen M., Tanino M. et al. High-dose versus standard-dose amoxicillin/clavulanate for clinically-diagnosed acute bacterial sinusitis: A randomized clinical trial. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196734. DOI: 10.1371/journal.pone.0196734.

25. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. et al. Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(2):229–246. DOI: 10.1093/jac/dkg321.

26. WHO Model List of Essential Medicines for Children. March 2017, amended August 2017. (Electronic resource). URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273825/EMLc-6-eng.pdf?ua=1>. Access date: 06.03.2020.

27. Dronov I.A., Meshcheryakov V.V., Elkina T.N. et al. Testing results for pediatricians on antibacterial therapy for respiratory tract infections. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2018;13(2):44–48 (in Russ.).

28. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):1279–1282. DOI: 10.1093/cid/cis847.

29. Clinical recommendations. Acute tonsillopharyngitis. Ministry of Health of the Russian Federation. National Medical Association of Otolaryngologists. 2016 (in Russ.).

30. Agarwal G., Awasthi S., Kabra S.K. et al. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ.* 2004;328(7443):791. DOI: 10.1136/bmj.38049.490255.DE.

31. Sutijono D., Hom J., Zehtabchi S. Efficacy of 3-day versus 5-day antibiotic therapy for clinically diagnosed nonsevere pneumonia in children from developing countries. *Eur J Emerg Med.* 2011;18(5):244–250. DOI: 10.1097/MEJ.0b013e328344fd90.

32. Haider B.A., Saeed M.A., Bhutta Z.A. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD005976. DOI: 10.1002/14651858.CD005976.pub2.

33. Russian respiratory society; Interregional Pediatric Respiratory Society; Federation of Pediatricians of the CIS countries; Moscow Society of Pediatric Doctors. Community-acquired pneumonia in children. Clinical recommendations. М.: Original-макет; 2015 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Андреева Ирина Вениаминовна — к.м.н., доцент, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии, ORCID iD 0000-0001-7916-1488;

Стецук Ольга Ульяновна — к.м.н., старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии, ORCID iD 0000-0002-7316-9187;

Егорова Ольга Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, ORCID iD 0000-0002-6316-6046. ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.

Контактная информация: Андреева Ирина Вениаминовна, e-mail: irina.andreeva@antibiotic.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 19.04.2020.

About the authors:

Irina V. Andreeva — MD, PhD, Associate Professor, Senior Research Fellow of the Institute of Antimicrobial Chemotherapy, ORCID iD 0000-0001-7916-1488;

Olga U. Stetsyuk — MD, PhD, Senior Research Fellow of the Institute of Antimicrobial Chemotherapy, ORCID iD 0000-0002-7316-9187;

Olga A. Egorova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of ENT Diseases, ORCID iD 0000-0002-6316-6046. Smolensk State Medical University. 28, Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russian Federation.

Contact information: Irina V. Andreeva, e-mail: irina.andreeva@antibiotic.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 19.04.2020.