

**БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

*Е.Н. Скепьян
И. В. Василевский*

**Этиологическая структура заболеваний верхних
дыхательных путей у детей на догоспитальном
этапе и клинико-фармакологические подходы
к оптимизации проводимого лечения**

*методическое пособие для студентов старших курсов
врачей-педиатров, врачей общей практики,
инфекционистов, реабилитологов*

Минск 2014

Авторы

Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета Е.Н. Скепьян

Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета, эксперт комиссии Министерства здравоохранения Республики Беларусь по лекарственным средствам, академик Белорусской академии экологической антропологии, академик Белорусского научного общества аллергологов и иммунологов И.В. Василевский

Рецензенты

Доктор медицинских наук, профессор 2-ой кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета В.А. Кувшинников

Кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней Белорусского государственного медицинского университета В.И. Твардовский

Скепьян, Е.Н.

Василевский, И.В.

Этиологическая структура заболеваний верхних дыхательных путей у детей на догоспитальном этапе и клинико-фармакологические подходы к оптимизации проводимого лечения: методическое пособие для студентов старших курсов, врачей педиатров, врачей общей практики, инфекционистов, реабилитологов / Е. Н. Скепьян, И. В. Василевский. — Минск: 2014. — 18 с.

В учебно-методическом пособии с позиции доказательной медицины представлены данные о распространенности возбудителей внебольничных бактериальных заболеваний дыхательных путей у детей и результаты определения чувствительности/резистентности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам. Указаны современные подходы к оптимизации проводимой лекарственной терапии у детей на амбулаторном этапе.

Методическое пособие предназначено для студентов старших курсов, врачей педиатров, врачей общей практики, инфекционистов, реабилитологов.

Ключевые слова: дети, респираторные заболевания, амбулаторный этап, резистентность/чувствительность выделенной микрофлоры к антибактериальным лекарственным средствам, клиническая фармакология, оптимизация проводимой терапии.

Во всем мире острые респираторные инфекции занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения. Наибольшую остроту и актуальность проблема острых респираторных заболеваний (ОРЗ) имеет в педиатрической практике. По современным эпидемиологическим данным, распространенность болезней органов дыхания у детей и подростков в 6 раз выше, чем у взрослых [4]. Данное обстоятельство представляет собой высокий риск развития серьезных осложнений ОРЗ, неблагоприятное их влияние на состояние здоровья растущего организма и является существенным фактором в структуре младенческой и детской смертности в целом [4]. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – этиологически разнородная группа инфекционных болезней дыхательных путей, имеющих сходные механизмы развития и много общих клинических черт. Эта группа включает в себя инфекции, вызываемые как вирусами (в основном, респираторными), так и пневмотропными бактериями, в т.ч. нередко вегетирующими в дыхательных путях [4].

В условиях нормального функционирования мукоциллиарного транспорта бактерии не имеют возможности для достаточно длительного контакта с клетками эпителия полости носа. При поражении слизистой оболочки вирусом увеличивается время контакта патогенных бактерий с клетками и становится возможным вторичное бактериальное инфицирование [8,13]. Вирусные инфекции, нарушая деятельность цилиарного аппарата, создают условия для попадания персистирующей в верхних дыхательных путях микрофлоры в другие, обычно стерильные, отделы (полость среднего уха, параназальные синусы, легкие) с развитием в них воспалительного процесса. Основными бактериальными возбудителями ОРЗ являются условно-патогенные пневмотропные микроорганизмы, являющиеся составной частью обычной флоры дыхательных путей [4].

Этиология бактериального ОРЗ во многом зависит от того, является ли оно вне- или внутрибольничным, что следует отражать в диагнозе. При развитии ОРЗ вне больницы у ребенка не получавшего в течение 1 месяца до заболевания антибиотиков наиболее вероятна роль условно-патогенных вегетирующих в дыхательных путях пневмотропных возбудителей, чувствительных к препаратам первого выбора. В отличие от внебольничной внутрибольничная (госпитальная, нозокомиальная) инфекция часто вызывается устойчивой флорой, характер которой во многом зависит от предшествующей терапии [2,3,4].

Несмотря на то, что приоритетность в выборе антимикробной терапии при инфекционном воспалении принадлежит выявлению возбудителя и определению его чувствительности к антибактериальным препаратам, врачам амбулаторной практики приходится начинать лечение больных детей чаще без перспектив на дальнейшую верификацию этиологического агента. Эффективность выбора стартовой антибактериальной терапии при этом во многом зависит от знаний врача об эпидемиологической ситуации и вероятных потенциальных возбудителях, наиболее часто вызывающих инфекционные процессы различной локализации в зависимости от возраста детей. Знание и понимание этих моментов позволяет повысить эффективность стартовой терапии. Эмпирический учет вышеперечисленных компонентов позволяет уже на первом (стартовом) этапе лечения больного ребенка проводить целенаправленную антибактериальную терапию [1,7].

Выбор стартовой антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний в амбулаторных условиях осуществляется эмпирически. Эмпирический выбор антибактериальной терапии — это выбор, учитывающий антибактериальную чувствительность предполагаемых возбудителей данной нозологической формы инфекции и мировой опыт применения антибактериальных лекарственных средств при определенных инфекционно-воспалительных заболеваниях [1]. Таким образом, это выбор не интуитивный, не наугад, это выбор, основывающийся на убедительных и достоверных данных о вероятных (потенциальных) возбудителях при различных нозологических формах инфекционного процесса у детей определенного возраста. При этом следует учитывать, что выбор антибиотика, направленный на конкретного возбудителя, идентифицированного при бактериологическом исследовании, отнюдь не гарантирует успех в связи с высокой вероятностью попадания в исследуемый материал «путевой» микрофлоры при заборе материала [13,14].

Кроме того, клиническая картина среднетяжелых и тяжелых инфекций бактериального генеза диктует необходимость системного назначения антибиотиков, не дожидаясь результатов микробиологического исследования, которое занимает несколько дней. В связи с этим остается актуальной проблема рационального выбора антибактериального средства для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей [6,14]. Выбор препарата для антибактериальной терапии должен основываться на его спектре действия, охватывающем выделенный или предполагаемый возбудитель, чувствительный к данному антибиотику, фармакокинетических свойствах антибактериального средства, обеспечивающих его проникновение в терапевтической концентрации в соответствующие ткани, клетки и жидкости организма, данных о безопасности применения антибиотика (побочных эффектах, противопоказаниях и возможном нежелательном взаимодействии с другими лекарствами), характеристиках лекарственной формы, способе введения и режиме дозирования, обеспечивающих высокий комплаенс терапии, фармакоэкономических аспектах лечения [9,13,14].

С целью изучения спектра наиболее часто встречающихся возбудителей и определения чувствительности/резистентности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам нами были проанализированы результаты микробиологического исследования мазков из зева и носа на флору и чувствительность к антибиотикам, взятых у детей с заболеваниями верхних дыхательных путей, обращавшихся за лечением амбулаторно в течение 2009 - 2012 гг. Обследовано 3124 детей, проживающих в районе деятельности ряда детских поликлиник г. Минска (УЗ «3-я ГДКП», УЗ «11-я ГДП», УЗ «8-я ГДП»). У всех детей проведен забор мазков из зева и носа на флору и чувствительность/резистентность к антибиотикам. Обследуемые пациенты имели различные заболевания верхних дыхательных путей: острый и хронический тонзиллит, аденоидит, рецидивирующий бронхит, гипертрофию небных миндалин различной степени, многие из них составляли диспансерную группу часто и длительно болеющих, кроме того наблюдались дети с длительным субфебрилитетом неустановленной этиологии и т.д. Для выделения возбудителей использовали бактериологический метод, определяли чувствительность/резистентность обнаруженных возбудителей к антибактериальным препаратам. Исследования проводили в специализированной лаборатории городского центра эпидемиологии и микробиологии (г. Минск) (таблица 1).

Таблица 1.

Спектр выделенной микрофлоры

		Всего обследовано n=3124 флора высеена n=1611	% ±m
Грамм +	<i>Streptococcus pyogenes</i>	140	8,69 ± 0,70
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	106	6,57 ± 0,62
	<i>Staphylococcus aureus mssa</i>	1057	65,61 ± 1,18
	<i>Enterococcus faecalis</i>	3	0,18 ± 0,12
Грамм -	<i>H. influenzae</i>	91	5,65 ± 0,58
	<i>M. catarrh</i>	125	7,75 ± 0,67
	<i>Klebsiella sp., Klebsiella pneumoniae</i>	38	2,35 ± 0,38
	<i>Enterobacter cloacae</i>	9	0,56 ± 0,18
	<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	32	1,98 ± 0,35
	<i>E. coli</i>	10	0,6 ± 0,19
грибы	<i>Candida albicans</i>	111	6,89 ± 0,63
	<i>Candida albicans</i> (в сочетаниях с др. возбудителями)	241	14,95 ± 0,89

По результатам проведенного нами анализа было установлено следующее: у 1611 пациентов из 3124 обследованных были обнаружены различные микроорганизмы – возбудители заболеваний, а также ассоциации из нескольких патогенов. Наиболее частыми возбудите-

лями, выделенными как изолированно, так и в микробных ассоциациях, были среди представителей «грамм +» флоры - *Staphylococcus aureus* (65,6 %), *Streptococcus pyogenes* (b – гемолитический стрептококк группы А) (8,7 %), *Streptococcus pneumoniae* (6,6 %); из «грамм –» флоры чаще выделялись - *Morahella catarrhalis* (7,7 %), *haemophilus influenzae* (5,6 %), *Klebsiella pneumoniae* и sp. (у 2,3 % детей), *Pseudomonas aeruginosa* (2,0 %), *Enterobacter cloacae* (0,6 %). В ряде случаев были выделены грибы, преимущественно представленные *Candida albicans*, которая была выделена изолированно (6,9 %), а также в сочетании с другими микроорганизмами в случаях (14,9 %) [16,18, 19,20,21,22].

И. К. Волков, Н. А. Геппе, А. Б. Малахов [15] указывают, что самой многочисленной группой микроорганизмов, вызывающих воспалительные заболевания слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, являются **стафилококки**, составляя 77 % всех посевов, при этом около 40 % принадлежит эпидермальному, а 60 % - золотистому стафилококку.

Общепризнано, что ферментативная инактивация бета-лактамазами — наиболее частый и важный механизм резистентности бактерий к бета-лактамам антибиотикам. Аминопенициллины, как и природные пенициллины, подвержены гидролизу всеми известными бета-лактамазами. В последние годы во всем мире отмечается неуклонный рост резистентности к антибактериальным препаратам бактериальных возбудителей как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций. В результате этого аминопенициллины утрачивают свое значение в лечении многих инфекций, в этиологической структуре которых преобладают бактерии с высоким уровнем вторичной резистентности, прежде всего за счет продукции бета-лактамазы [17,23,25]. Так, по данным российских авторов на сегодняшний день «незащищенные» аминопенициллины полностью утратили значение в лечении стафилококковых инфекций, так как подавляющее большинство (более 80 %) штаммов *S. aureus* и других видов продуцируют бета-лактамазы.

При анализе чувствительности/резистентности наиболее часто встречающихся возбудителей к антибактериальным препаратам было установлено, что ***Staphylococcus aureus*** (65,6 %) был резистентен: к пенициллину в 71,6 %, оксациллину в 60,5 % случаев; цефалексину в 49,7 %, эритромицину в 48,6 %. К ампициллину *Staphylococcus aureus* был чувствителен в 40 % случаев, умеренно чувствителен в 15 %, в 45 % случаев - резистентен. В то же время чувствительность данного микроорганизма к азитромицину составила 82,7 %, клиндамицину - 73,3 %, ципрофлоксацину 80,5 %, левофлоксацину - 97,1 %, ко-тримаксозолу - 93,4 %, гентамицину (определение проводилось в 2009-2010 гг.) - 89,7% [20,21,22] (таблица 2).

Таблица 2.

Чувствительность *Staphylococcus aureus* (mssa) к антимикробным средствам

Грамм +: <i>Staph. aureus.mssa</i> n=1057	Чувствителен (%) ±m	Умеренно чувствителен (%) ±m	Не чувствителен (%) ±m
Цефалексин	37,76 ± 1,49	12,58 ± 1,02	49,66 ± 1,54
Эритромицин	26,87 ± 1,36	24,49 ± 1,32	48,64 ± 1,54
Оксациллин	26,19 ± 1,35	13,27 ± 1,04	60,54 ± 1,50
Ко-римаксозол	93,39 ± 0,76	1,65 ± 0,39	4,96 ± 0,67
Пенициллин	17,71 ± 1,17	10,7 ± 0,95	71,59 ± 1,39
Ципрофлоксацин	80,51 ± 1,22	16,95 ± 1,15	2,5 ± 0,48
Левофлоксацин	97,11 ± 0,52	2,07 ± 0,44	0,82 ± 0,28
Гентамицин(2009-2010)	89,67 ± 0,94	5,16 ± 0,68	5,17 ± 0,68
Клиндамицин	73,33 ± 1,36	23,33 ± 1,30	3,34 ± 0,55
Азитромицин	82,75 ± 1,16	13,79 ± 1,06	3,46 ± 0,56

Бета-гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*) — основной возбудитель обострений хронического тонзиллита (ангин) и фарингитов — отличается высокой чувствительностью к пенициллинам и цефалоспорином. b–лактамы остаются единствен-

ным классом антибиотиков, к которым у *Streptococcus pyogenes* не развилась резистентность. Основной проблемой является резистентность к макролидам, которая в России составляет 13–17%. При этом распространение получил M–фенотип резистентности, характеризующийся устойчивостью к макролидам и чувствительностью к линкосамидам (линкомицину и клиндамицину). Резистентность *Streptococcus pyogenes* к тетрациклинам и сульфаниламидам в России превышает 60%. Кроме того, тетрациклины, сульфаниламиды, ко–тримоксазол не обеспечивают эрадикации возбудителя, а потому их не следует применять для лечения острых стрептококковых тонзиллитов, вызванных даже чувствительными к ним *in vitro* штаммами [10].

Учитывая высокую чувствительность *Streptococcus pyogenes* к б–лактамам, препаратом первого ряда (выбора) для лечения острого стрептококкового тонзиллита является пенициллин (феноксиметилпенициллин). Более надежным, ввиду возможной резистентности возбудителя, представляется применение амоксициллина клавуланата. Редко применяют оральные цефалоспорины. У пациентов с аллергией на б–лактамы следует применять макролиды или линкосамиды [5].

В нашем исследовании *Streptococcus pyogenes* был чувствителен к эритромицину в 57,1% случаев; к ампициллину - в 64,5% случаев; к левофлоксацину у 88,2% детей; к цефуроксиму - чувствителен в 97,1% случаев; к нитрофурантоину - у 100% пациентов; к доксициклину - чувствителен в 85,7% случаев [20] (таблица 3).

Таблица 3.

Чувствительность *Streptococcus pyogenes* к антимикробным средствам

Грамм +: <i>Streptococcus pyogenes</i> n=140	Чувствителен (%) ±m	Умеренно чувствителен (%) ±m	Не чувствителен (%) ±m
Эритромицин	57,14 ± 4,18	17,86 ± 3,23	25 ± 3,65
Клиндамицин	41 ± 4,16	19,5 ± 3,35	39,5 ± 4,13
Левофлоксацин	88,23 ± 2,72	11,77 ± 2,72	
Ампициллин	64,52 ± 4,04	19,35 ± 3,34	16,13 ± 3,11
Цефуроксим	97,14 ± 1,41		2,86 ± 1,41
Нитрофурантоин	100		
Доксициклин	85,71 ± 2,96	5,7 ± 1,96	8,59 ± 2,37
азитромицин	51,5 ± 4,22		48,5 ± 4,22

Отмечается резистентность микроорганизмов данной группы к макролидам, обусловленная метилированием 50S рибосомы или активным выведением антибиотика из клетки (эффлюкс). Резистентность стрептококков к макролидам опасна прежде всего тем, что пациенты с тонзиллофарингитом, вызванным *Streptococcus pyogenes*, имеющие повышенный риск развития острой ревматической лихорадки, могут не получить оптимального лечения при назначении им макролидных антибиотиков [25]. В нашем исследовании резистентность к азитромицину была выявлена у 48,5% детей.

Streptococcus pneumoniae - это грамположительный кокк из группы α-гемолитических стрептококков. Различные серотипы пневмококка, последовательно сменяя друг друга, колонизируют носоглотку сразу после рождения. По мере выработки в организме соответствующих факторов иммунитета и элиминации одного микроорганизма его сменяет другой, причем период персистенции конкретного серотипа может длиться от одного до двенадцати месяцев. Поскольку *Streptococcus pneumoniae* имеет более 90 различающихся по антигенным свойствам серотипов, этот микроорганизм может присутствовать в полости носа годами и способен в любой момент вызвать развитие заболевания [16].

По данным российского исследования антимикробной резистентности ПеГАС-III, проведенного в 2006–2009 гг. в нескольких десятках городов страны, высокую активность против *S. pneumoniae* сохраняют амоксициллин и амоксициллин/клавуланат, лишь 0,4% штам-

мов проявляли умеренную резистентность [10]. Также пневмококки всегда сохраняют высокую чувствительность к эртапенему, ванкомицину и респираторным фторхинолонам. При этом первые два препарата не могут быть рекомендованы к широкому применению, поскольку являются препаратами резерва и имеют только парентеральные формы, а применение фторхинолонов в детской практике ограничено (таблица 4).

Таблица 4.

Чувствительность *Streptococcus pneumoniae* к антимикробным средствам

Грамм +: <i>Strept. pneumoniae</i> n=106	Чувствителен (%) ±m	Умеренно чувствителен (%) ±m	Не чувствителен (%) ±m
Эритромицин	55,52 ± 4,82	5,38 ± 2,19	39,1 ± 4,74
Оксациллин (2010)	88,89 ± 3,05		11,11 ± 3,05
Цефалексин(2010)	66,67 ± 4,58		33,33 ± 4,58
Котримаксозол (2010)	100		
Пенициллин (2010)	95,65 ± 1,98		4,35 ± 1,98
Левифлоксацин	97,7 ± 1,46		2,3 ± 1,46
Ампициллин	76,7 ± 4,11		23,3 ± 4,11
Цефуросим	90,4 ± 2,86		9,6 ± 2,86
Нитрофурантоин	100		
Гентамицин	8,7 ± 2,73	4,34 ± 1,97	86,96 ± 3,27
Доксициклин	95,2 ± 2,08		4,8 ± 2,08
Азитромицин	76,9 ± 4,09	4,35 ± 1,98	18,75 ± 3,79

По результатам проведенного в России исследования уровень резистентности (включая штаммы с умеренной резистентностью) к пенициллину составляли 11,2%, к цефалоспорином III поколения от 1% (цефотаксим и цефтриаксон) до 6,8–12,9% (цефиксим и цефтибутен), макролидам 4,6–12%, клиндамицину 4,5%, тетрациклину 23,6%, хлорамфениколу 7,1%, котримоксазолу 39% [10,24].

В нашем исследовании *Streptococcus pneumoniae* был чувствителен к эритромицину в 55,5% случаев; к оксациллину (2010) у 88,9% детей; цефалексину (2010) в 66,7% случаев; к ко-тримаксозолу (2010) у 100% пациентов; к пенициллину (2010) в 95,6% случаев; к левифлоксацину у 97,7% детей; к ампициллину у 76,7%; к цефуросиму в 90,4% случаев; к нитрофурантоину в 100% случаев; к доксициклину в 95,2% случаев; к азитромицину у 76,9% пациентов [20] (см. табл. 4).

Тревожно выглядят данные о развитии антибиотикорезистентности основных возбудителей гнойного синусита и среднего отита (пневмококк, гемофильная палочка и моракселла) [25,28]. Особенно настораживает скорость нарастания резистентности к антибиотикам у основных возбудителей бактериальных инфекций респираторного тракта у детей, при этом установлено также, что более 90% штаммов моракселлы и более 20% штаммов гемофильной палочки продуцируют бета-лактамазу (пенициллиназу) [1].

По данным аналогичного исследования ПеГАС-II *H. influenzae* всегда сохраняют высокую чувствительность к амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму, имипинему и фторхинолонам. Уровень резистентности (включая штаммы с умеренной резистентностью) к ампициллину составляет 5,4%, тетрациклину 5%, хлорамфениколу 4,7%, ко-тримоксазолу 29,8% [24].

По данным зарубежных авторов, степень эрадикации *H.influenzae* при использовании азитромицина составляет 45%, цефаклора - 56%, амоксициллина - 76%, триметроприм/сульфаметоксазола - 83%, цефуросим/аксетила - 86%, амоксициллина/клавуланата - 94% и была 100% только при использовании гатифлоксацина или внутримышечных инъекций цефтриаксона (в течение 1 или 3-х суток) [24, 26, 28].

Устойчивость гемофильной палочки к бета-лактамам определяется выработкой бета-лактамаз, а также изменением пенициллин-связывающего белка. Существует проблема резистентности к антимикробным препаратам других классов, прежде всего к макролидам и триметоприму/сульфаметоксазолу.

По данным Leibovitz E, Jacobs MR, Dagan R. [25] фторхинолоны демонстрируют высокую антибактериальную активность; сообщения о выделении резистентных к ним штаммов *H.influenzae* редки. Если инфекция вызывалась *H.influenzae*, продуцирующей бета-лактамазы, амоксициллин был эффективен лишь в 62% случаев. Амоксициллин/клавуланат в дозе 45/6,4 мг/кг/сутки был более эффективен - до 77% эрадикации, а в более высокой дозе (90/6,4 мг/кг/сутки) - до 90-94%. Даже однократное введение цефтриаксона в дозе 50 мг/кг обеспечивало 100% уровень бактериологического излечения. Цефуроксим аксетил также высоко эффективен, активность цефаклора невысока даже против не вырабатывающих бета-лактамазы штаммов. Эффективность азитромицина не отличалась от плацебо. Низкую бактериологическую эффективность препарата (высоко активного против *H.influenzae* in vitro) при остром среднем отите (ОСО) можно объяснить невысокими концентрациями в жидкости среднего уха. Несмотря на то, что применение фторхинолонов в педиатрии имеет возрастное ограничение, проведено исследование, подтверждающее высокую эффективность (100% уровень эрадикации *H.influenzae*) гатифлоксацина при ОСО у детей [26].

Klebsiella pneumoniae относится к грамм отрицательным, чаще полирезистентным микроорганизмам, вызывающим проблемы в стационарной практике как возбудитель внутрибольничных инфекций. В нашем исследовании *Klebsiella pneumoniae* была выделена у немногочисленных пациентов (1,4%). *Klebsiella pneumoniae* была чувствительна к левофлоксацину у 100% детей; к нитрофурантоину в 56,8% эпизодов, к амикацину в 80% случаев; к гентамицину (2010) в 100% случаев; чувствительна к цефтриаксону у 91,7% детей [19,20] (таблица 5).

Таблица 5.

Чувствительность *Klebsiella* к антимикробным средствам

Грамм -: <i>Klebsiella</i> sp и <i>Klebsiella pneumoniae</i> n=38	Чувствителен (%) ±m	Не чувствителен (%) ±m
Левифлоксацин	100	
Амикацин	80 ± 6,49	20 ± 6,49
Нитрофурантоин	56,8 ± 8,03	43,2 ± 8,03
Гентамицин (2010)	100	
Хлорамфеникол	58,3 ± 7,99	41,7 ± 7,99
Цефтриаксон	91,67 ± 4,48	8,33 ± 4,48

Инфекции, вызванные **синегнойной палочкой**, плохо поддаются терапии, особенно на стационарном этапе, в связи с множественной резистентностью указанного патогена, передаваемой R-плазмидами. Механизмы резистентности заключаются в блокаде транспорта препарата к внутриклеточной мишени (анатомические особенности поверхностных структур) и инактивации ферментами (бета-лактамазы инактивируют пенициллины и цефалоспорины, ацетилтрансфераза и нуклеотидаза инактивируют аминогликозиды). В многоцентровом исследовании NPRS-3, синегнойная палочка отличалась очень высоким уровнем резистентности к гентамицину (61,3%), а также к пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, ципрофлоксацину. Наиболее активными в отношении ***P. aeruginosa*** являлись амикацин (резистентность 6,7%), цефтазидим (резистентность 11,2%), меропенем (резистентность 3%). Частота цефтазидиморезистентных штаммов в среднем по отделениям интенсивной терапии и реанимации в России составила 11%; отмечен рост имипенем- и ципрофлоксацинорезистентных штаммов (соответственно, 19% и 30%) [17,27,28].

В нашем исследовании ***Pseudomonas aeruginosae*** встречалась у 1,98% обследованных

детей. Это были пациенты с бронхиальной астмой, хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания, другими хронически протекающими заболеваниями. Возбудитель *Pseudomonas aeruginosae* был чувствителен к ципрофлоксацину в 75% случаев; к имипинему у 100% пациентов; к полимиксину в 87,5% случаев; к карбеницилину у 66,4% детей; резистентен к цефтазидиму у 69,3% пациентов и в 75% случаев к пиперациллину; [19,20] (таблица 6).

Таблица 6.

Чувствительность *Pseudomonas aeruginosae* к антимикробным средствам

Грамм -: <i>Pseudomonas aeruginosae</i> n=32	Чувствителен (%) ±m	Не чувствителен (%) ±m
Ципрофлоксацин	75 ± 7,65	25 ± 7,65
Цефтазидим	30,7 ± 8,15	69,3 ± 8,15
Имипинем	100	
Пиперациллин	25 ± 7,65	75 ± 7,65
Карбеницилин	66,37 ± 8,35	33,63 ± 8,35
полимиксин	87,5 ± 2,21	12,5 ± 2,21

Проведенное нами исследование спектра микробных возбудителей у детей с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, наблюдаемых на поликлиническом этапе, позволяет констатировать важное для практического врача положение о том, что самой многочисленной группой микроорганизмов, вызывающих воспалительные заболевания слизистой оболочки верхних дыхательных путей в настоящее время являются стафилококки, составляя более 60% среди всех обнаруженных патогенов. При этом увеличивается доля стафилококков резистентных к оксацилину (MRSA). Анализ чувствительности/резистентности идентифицированных микробных возбудителей свидетельствует о том, что «незащищенные» аминопенициллины утрачивают свое значение в лечении многих инфекций, в этиологической структуре которых преобладают бактерии с высоким уровнем вторичной резистентности, прежде всего, за счет продукции бета-лактамаз.

В качестве эмпирической терапии бактериальных заболеваний верхних дыхательных путей, требующих назначения системной антибиотикотерапии, на амбулаторном этапе предпочтение необходимо отдавать «защищенным» аминопенициллинам, цефалоспорином второго поколения. «Незащищенные» аминопенициллины следует назначать детям, впервые получающим антибактериальные препараты, а также пациентам, не имеющим очагов хронической инфекции и в течение длительного времени не использующих никаких антимикробных лекарственных средств.

Принимая во внимание тот факт, что полирезистентные возбудители у детей, не имеющих очагов хронической инфекции, на амбулаторном этапе встречаются крайне редко (до 2% - *Klebsiella pneumoniae*, *pseudomonas aeruginosae* и др.) назначение цефалоспоринов третьего поколения парентеральных и пероральных форм должно быть существенно ограничено [19,20]. У детей с доказанной аллергической реакцией к пенициллинам и цефалоспорином препаратами выбора (но не препаратами эмпирической терапии первого ряда) являются современные макролиды. При этом следует учитывать довольно быстрое развитие резистентности к указанным лекарственным средствам, в связи с чем, курс лечения макролидами в виде монотерапии не должен превышать 5-7 дней.

Таким образом, своевременная и рациональная антибиотикотерапия, начатая на догоспитальном этапе с учетом полученных нами данных, является исключительно важным фактором, ограничивающим возникновение осложнений, хронизацию процесса, и позволяет провести лечение пациентов в амбулаторных условиях.

Приоритетом для выбора того или иного препарата служит не широкий, а оптимальный спектр антибактериальной активности, то есть тот, который охватывает наиболее значимые

по статистическим данным в настоящее время и наиболее вероятные именно для данного пациента возбудители. При назначении антибиотиков желательно ориентироваться на уровень приобретенной резистентности возбудителей в популяции с учетом региональных особенностей микробиологического мониторинга. Бесконтрольное и зачастую необоснованное применение ряда антибактериальных средств приводит к росту резистентности этиологически значимых патогенов в условиях конкретного лечебно-профилактического учреждения и в масштабах целого региона.

Эффективность стартовой антибактериальной терапии во многом зависит от учета врачом индивидуальных особенностей ребенка, его возраста, эпидемиологической ситуации и характера инфекционного заболевания. Учет сведений о потенциальных возбудителях, наиболее часто вызывающих инфекционные процессы определенной локализации, а также их чувствительность/резистентность к антибактериальным препаратам позволит целенаправленно сузить круг выбираемых врачами лекарственных средств. Все это позволит уже на ранних сроках заболевания проводить рациональную этиотропную терапию, уменьшить риск развития серьезных осложнений и повысить успех лечения респираторных инфекций в целом [19,20].

У 22-42% детей дошкольного возраста ОРЗ встречается значительно чаще, чем в основной детской популяции. На группу ЧДБ приходится более 60% всех заболеваний ОРВИ и гриппом в детском возрасте [4]. Необходимо подчеркнуть, что ЧДБ – это условная группа диспансерного наблюдения, включающая детей, подверженных частым респираторным инфекциям, возникающим из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма ребенка, и не имеющих стойких органических нарушений в них [4]. Вместе с тем доказано, что для данной группы детей характерны нарушения как неспецифических факторов защиты (снижение секреции sIgA, уровня и активности лизоцима, снижение активности фагоцитоза (у 81,3% детей группы ЧДБ), нарушение синтеза интерферонов: α - (у 65,6% ЧДБ) и γ - (у 26,9% ЧДБ)), так и нарушение специфических факторов защиты (снижение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4/CD8), уменьшение числа Т-лимфоцитов и повышение В-лимфоцитов, высокий уровень IgM при нормальных значениях IgG и IgA). По сути дела, дети группы ЧДБ – это иммуноскопроментированные дети, т.е. пациенты, имеющие транзиторный (вторичный) иммунодефицит. При этом у часто болеющих детей менее выражены сезонные колебания заболеваемости [4].

В связи с вышеперечисленными особенностями, в программе комплексного лечения часто болеющих детей на всех этапах восстановительного лечения иммунореабилитация их является одним из основных мероприятий, поскольку вирусные инфекции, нарушая деятельность цилиарного аппарата, создают условия для попадания и персистенции бактериальной микрофлоры в верхних дыхательных путях. Назначение с лечебной или профилактической целью при заболеваниях (состояниях), связанных с нарушениями иммунитета, препаратов химической или биологической природы, обладающих иммуностропной активностью, называется иммунотерапией, а сами препараты можно разделить на 4 большие группы: 1) иммуномодуляторы, 2) иммунокорректоры, 3) иммуностимуляторы, 4) иммунодепрессанты [4].

Имуномодуляторы – лекарственные средства, обладающие иммуностропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту).

Имунокорректоры – средства и воздействия (в том числе и лекарственные), обладающие иммуностропностью, которые нормализуют конкретное нарушенное то или иное звено иммунной системы (компоненты или субкомпоненты Т-клеточного иммунитета, В-клеточного иммунитета, фагоцитоза, комплемента). Таким образом, иммунокорректоры – это иммуномодуляторы «точечного» (т.е. прицельного) действия.

Имуностимуляторы – средства, усиливающие иммунный ответ (лекарственные препараты, пищевые добавки, адъюванты и другие различные агенты биологической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы).

В связи с тем, что ЧДБ этиологически связаны прежде всего с вирусными инфекциями

и у **80%** детей этой группы нарушен синтез **α -интерферона**, который является одним из главных механизмов в организме по обеспечению антивирусного состояния, весьма обоснованным у данных детей является назначение им интерферонов как естественных факторов неспецифической защиты организма и медиаторов иммунитета. Все интерфероны (ИФН) условно делятся на 1) природные (1-го поколения) – человеческий лейкоцитарный интерферон (ЧЛИ) и 2) рекомбинантные (2-го поколения), созданные с помощью технологий генной инженерии [4] В клинической практике в последнее время акцент делается на рекомбинантные средства (**интерферон альфа-2 β : реаферон, виферон, гриппферон, генферон**). Механизм действия заключается в том, что ИФН-индуцированные белки блокируют вирусные м-РНК (остановка трансляции вирусных белков, подавление репродукции вируса). Однако, применение ИФН ограничено в связи с тем, что их следует применять многократно, преимущественно в суппозиториях и в высоких дозах в силу небольшого периода выведения и наличия достаточно большого количества ограничений к применению (тромбоцитопения, нейтропения, опухоли кожи, атопический дерматит, себорейный дерматит, сопутствующая терапия транквилизаторами и антидепрессантами, нарушение функции иммунной системы). При парентеральном введении ИФН (реаферон) возможны озноб, повышение температуры, утомляемость, кожные высыпания и зуд, а также лейко- и тромбоцитопения, в случае последних необходимо проведение анализа крови 2-3 раза в неделю. При перифокальном введении возможно развитие местной воспалительной реакции. Интерферон альфа-2 β способен снижать активность Р-450 цитохромов и, следовательно, влиять на метаболизм целого ряда лекарственных средств (циметидина, фенитоина, курантила, теofilлина, диазепама, пропранолола, варфарина, некоторых цитостатиков), может усиливать нейротоксическое, миелотоксическое или кардиотоксическое действие препаратов, назначавшихся ранее или одновременно с ним. Следует избегать совместного назначения с препаратами, угнетающими ЦНС, иммуносупрессивными препаратами (включая пероральные и парентеральные формы кортикостероидов).

С целью иммунореабилитации ЧБД и профилактики респираторных вирусных инфекций у детей все шире применяются индукторы интерферонов, так как они не обладают антигенностью и способствуют выработке своего собственного интерферона. Среди индукторов интерферонов на нашем рынке имеются следующие препараты.

Циклоферон (содержит акридонуксусную кислоту) обладает иммуностимулирующим, противовирусным, противовоспалительным действием. Используется у детей старше 4 лет. Назначается детям внутримышечно, внутривенно 1 раз/сут из расчета суточной дозы 6–10 мг/кг по схеме, а также в таблетках (0,06, 0,125 г): в возрасте 4-6 лет по 150 мг, в возрасте 7-11 лет по 300 мг, старше 12 лет 450 мг на прием один раз в день, за полчаса до еды, не разжевывая. Побочные эффекты: гиперчувствительность, диспепсические расстройства. Противопоказан детям до 4 лет, при беременности, лактации, гиперчувствительности к препарату, декомпенсированном циррозе печени. При заболеваниях щитовидной железы лечение следует проводить под контролем эндокринолога.

Тиrolон (торг. название **амиксин**) — низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона ароматического ряда. Биодоступность 60%, до 80% связан с белками плазмы крови, выводится преимущественно в неизменном виде через кишечник. Для профилактики гриппа и ОРВИ амиксин назначают по 0,125 г (1 таблетка) 1 раз/день после еды на 1, 2, 4-й день от начала респираторной инфекции (курсовая доза — 0,18 г). У детей старше 7 лет препарат используют по той же схеме, но по 0,06 г на прием. Побочные эффекты: гиперчувствительность, диспепсические расстройства, кратковременный озноб. Противопоказан амиксин детям до 7 лет, при беременности, лактации, гиперчувствительности к препарату.

Инозин пранобекс (торг. название **гроприносин**) — оказывает иммуномодулирующее, противовирусное действие, стимулирует активность макрофагов, пролиферацию лимфоцитов и образование лимфокинов, повышая неспецифическую реактивность организма. Одновременно блокирует размножение вируса путем повреждения его генетического аппарата. Назначается препарат детям при вирусных инфекциях на фоне иммунодефицита внутрь в до-

зе 50 мг/кг/сут (таблетка 0,5 г) 3–4 раза в день, курс лечения — 5–8 дней. Побочные эффекты (>1% случаев): повышение активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и карбамидного азота в крови, диспепсические расстройства, боли в суставах, головная боль, утомляемость. Противопоказан препарат больным с гиперчувствительностью, мочекаменной болезнью, подагрой, тяжелой почечной недостаточностью, детям до 1 года, в период беременности и кормления грудью.

Умифеновир (торг. название **арбидол, белорусский аналог – арпетол**) – противовирусное средство. Специфически подавляет вирусы гриппа А и В, коронавирус. По механизму противовирусного действия относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. Оказывает умеренное иммуномодулирующее действие. Обладает интерферониндуцирующей активностью, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям. Быстро абсорбируется и распределяется по органам и тканям. C_{max} при приеме в дозе 50 мг достигается через 1,2 ч, в дозе 100 мг - через 1,5 ч. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ равен 17-21 ч. Около 40 % выводится в неизменном виде, в основном с желчью (38,9 %) и в незначительном количестве почками (0,12 %). В течение первых суток выводится 90 % от введенной дозы. Противопоказания к применению: повышенная чувствительность к препарату, детский возраст до 6 лет, беременность и лактация. Разовая доза: детям от 6 до 12 лет - 100 мг, старше 12 лет и взрослым - 200 мг (4 таблетки по 50 мг) 1 раз/сут 10-14 дней. Профилактический курс: указанные дозы 3 раза в неделю, курс 3-4 недели.

Азоксимера бромид (торг. название **полиоксидоний**). Основной механизма иммуномодулирующего действия Полиоксидония является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция образования антител, обладает выраженной дезинтоксикационной и антиоксидантной активностью, обладает способностью выводить из организма токсины, соли тяжелых металлов, ингибирует перекисное окисление липидов. Способ применения: парентеральный (в/м, в/в в ампулах, флаконах), интраназальный, ректальный (суппозитории). Обладает высокой биодоступностью (70% - 89% в зависимости от формы выпуска), C_{max} в крови через 1 час после введения. Период полураспределения - около 0,5 часа, $T_{1/2}$ - 36,2 часа. В организме гидролизуется до олигомеров, выводятся преимущественно почками. Полиоксидоний в суппозитории 6 мг применяется: у детей старше 6 лет ректально, у взрослых ректально и вагинально по 1 суппозитории 1 раз в сутки; ежедневно в течение 3-х дней, затем через день курсом 10-20 суппозиторий; сублингвально – ежедневно в дозе 0,1-0,15 мг/кг в течение 10 дней; интраназально (дозу 6 мг растворяют в 1 мл (20 капель) дистиллированной воды, 0,9 % раствора хлорида натрия или кипяченой воды комнатной температуры) - по 0,05-0,1 мг/кг в каждый носовой ход 2-3 раза в день в течение 2 дней. Закапывать дробно по 3-5 капель через 10-15 мин. Проводят до 5 подобных курсов. Парентерально препарат назначают детям от 6 месяцев в дозе 3 мг (внутримышечно или внутривенно капельно 0,1-0,15 мг/кг) ежедневно, через день или 2 раза в неделю курсом 5-10 инъекций. Побочное действие: болезненность в месте введения препарата, индивидуальная непереносимость. Противопоказания: беременность, лактация, детский возраст до 6 мес (парентеральное, интраназальное, сублингвальное применение), до 6 лет (в суппозиториях), острая почечная недостаточность. С осторожностью применяют препарат при нарушении функции почек, в пожилом возрасте, не изучалось применение препарата у пациентов с нарушением функции печени, при беременности, лактации.

Глюкозаминилмурамилдипептид (торг. название **ликопид**) представляет собой синтезированный активный фрагмент бактериальных клеточных стенок глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП). Препарат стимулирует функциональную (бактерицидную, цитотоксическую) активность фагоцитов, усиливает презентацию ими антигенов, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает синтез специфических антител, способствует нормализации баланса Th_1/Th_2 -лимфоцитов в сторону преобладания Th_1 . Биодоступность препарата составляет 7-13%. Степень связывания с альбуминами крови слабая. C_{max} – через 1,5 часа после

приёма, $T_{1/2}$ - 4,3 часа. Активных метаболитов не образует, выводится в основном через почки в неизменном виде. Применяется у взрослых и детей (с 3-х лет) в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся вторичными иммунодефицитными состояниями: детям 3-14 лет в виде таблеток по 1 мг, взрослым по 10 мг внутрь или сублингвально за 30-40 мин до еды 1 раз в день в течение 10 дней. **Противопоказания** для применения ликопида: гиперчувствительность к препарату; беременность и лактация; детский возраст до 3 лет (таблетки 1 мг); детский возраст до 18 лет (таблетки 10 мг); врожденные нарушения обмена веществ (алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, непереносимость сахарозы, непереносимость фруктозы, дефицит сукраизомалятазы); состояния, сопровождающиеся фебрильной температурой ($>38^{\circ}\text{C}$) на момент приема препарата. Применение при аутоиммунных заболеваниях не рекомендуется вследствие отсутствия результатов соответствующих клинических исследований. **Побочное действие:** Часто (1-10%) - в начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до $37,9^{\circ}\text{C}$), что не является показанием к отмене препарата, артралгии, миалгии. Редко (0,01-0,1%) - кратковременное повышение температуры тела до фебрильных значений ($>38,0^{\circ}\text{C}$). При повышении температуры тела выше $38,0^{\circ}\text{C}$ возможен прием жаропонижающих средств, что не снижает фармакологических эффектов Ликопида. Очень редко (меньше 0,01%) - диарея. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Препарат повышает эффективность противомикробных лекарственных средств, отмечается синергизм в отношении противовирусных и противогрибковых препаратов. Антациды и сорбенты значительно снижают биодоступность препарата. Глюкокортикоиды снижают биологический эффект Ликопида.

Анаферон детский (далее АД) – содержит антитела к гамма - интерферону человека аффинно очищенные: смесь гомеопатических разведений С12, С30 и С50 - 0,003 г. Вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат. Оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие. Стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ. Повышает продукцию антител (включая секреторный IgA), активизирует функции Т-эффекторов и Т-хелперов (Тх) [15]. Повышает функциональный резерв Т-хелперов и других клеток, участвующих в иммунном ответе. Индуцирует образование эндогенных ранних интерферонов (a/b) и гамма-интерферонов (ИФН γ). Является индуктором смешанного Тх $_1$ и Тх $_2$ -типа иммунного ответа: повышает выработку цитокинов Тх $_1$ (ИФН γ , ИЛ-2) и Тх $_2$ (ИЛ-4, 10), нормализует (модулирует) баланс Тх $_1$ /Тх $_2$ активностей. Повышает функциональную активность фагоцитов и НК клеток. Снижает концентрацию вируса в пораженных тканях. Обладает антимуtagenными свойствами. Применяется как профилактика и лечение (в составе комплексной терапии) ОРВИ, гриппа, герпетического поражения кожи и слизистых, а также в составе комплексной терапии вторичных иммунодефицитных состояний, возникающих в результате частых (рецидивирующих) заболеваний дыхательных путей бактериальной этиологии. Может применяться у детей с 6 мес. возраста. В Республике Беларусь, в России анаферон используется более 10 лет, клинически эффективен и безопасен, не имеет противопоказаний, побочные эффекты не выявлены. Накоплен многолетний практический опыт применения АД, при этом не было зарегистрировано выраженных побочных эффектов, нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами и продуктами питания, что указывает на высокую безопасность и низкую токсичность препарата.

Были проведены многочисленные клинические исследования эффективности и безопасности анаферона у детей: при гриппе и других ОРВИ (в НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург, n = 101), Российском государственном медицинском университете (Москва), Волгоградском государственном медицинском университете); в комплексном лечении ветряной оспы (Вольск, Москва, Российский государственный медицинский университет, n = 136), инфекционного мононуклеоза (на базе Сибирского государственного медицинского университета (Томск) и Уральской государственной медицинской академии (Екатеринбург)). В группах детей, получавших АД, зарегистрировано достоверное сокращение тяжести и длительности основных клинических проявлений вирусных инфекций, осложнений, сроков пре-

бывания детей в стационаре. Выявлено положительное действие АД на интерфероновый статус: применение препарата способствовало выраженной индукции эндогенных интерферонов на 2—3 сутки лечения и препятствовало снижению продукции интерферона лимфоцитами на этапе реконвалесценции. Отмечено восстановление нормального содержания в периферической крови лимфоцитов различных субпопуляций (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD16+), снижение уровня IgE и повышение уровня секреторного IgA. На фоне приема АД наблюдалось достоверное увеличение индуцированной и спонтанной продукции ИФН- γ и ИФН- α в сравнении с контрольной группой.

В 2003 году получен патент на использование анаферона детского для экстренной химиопрофилактики клещевого энцефалита [Патент № 2281784 от 20.08.06г «Способ предупреждения клещевого энцефалита у детей», ФГУ "НИИ детских инфекций Росздрава", г. Санкт Петербург, Россия]. При проведении сравнительного исследования было доказано, что АД достоверно в сравнении с контрольной группой детей, получавших противоклещевой иммуноглобулин, уменьшает риск возникновения клещевого энцефалита. Снижает концентрацию вируса в пораженных тканях.

На базе МДОУ № 191 «Центр развития ребенка» г. Кемерово в 2005 г была проведена работа по изучению эффективности АД у детей, часто болеющих ОРВИ на фоне патологии лимфоглоточного кольца. По результатам исследования было зарегистрировано уменьшение содержания микроорганизмов на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, повышение активности лизоцима ($p < 0,001$), увеличение уровня IgA ($p < 0,05$) и sIgA в носовом секрете ($p < 0,001$).

На базе Российского государственного медицинского университета под руководством С.А. Сергеева, О.В. Кладова, В.Ф. Учайкина было проведено клиническое плацебо-контролируемое исследование применения анаферона детского у детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом ($n = 100$) в ходе которого достоверно была доказана эффективность анаферона для лечения стенозирующего ларинготрахеобронхита смешанной вирусно-бактериальной этиологии на фоне применения антибактериальных препаратов.

В Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко было проведено клиническое исследование с применением анаферона у детей ЧДБ в возрасте 4-6 лет, в результате которого была доказана клинико-лабораторная эффективность препарата с сокращением частоты заболеваемости детей в 2 раза, сроков и кратности назначения антибактериальных препаратов, в сравнении с контрольной группой. Терапия анафероном в течение 1 мес. у ЧДБ позволила значимым образом улучшить состояние микробиоценоза ротоглотки. Сократилась частота выявления патогенных возбудителей, в том числе у половины детей удалось добиться эрадикации β – гемолитического стрептококка группы А, а его выделение снизилось с 83,8 до 46,7%, выделение золотистого стафилококка уменьшилось в 5 раз, в 3 раза сократилось выделение грибов рода *Candida*, не было обнаружено выделения микробных ассоциаций.

Очень интересны данные результатов опубликованного клинического исследования, проведенного на базе Уральской государственной медицинской академии Росздрава, в котором были представлены данные о результатах лечения взрослых смешанной вирусно-бактериальной инфекцией (развитие внебольничной пневмонии, преимущественно пневмококковой этиологии на фоне исследования парных сывороток и обнаружения в крови диагностического титра антител к вирусам гриппа типа А и В, аденовирусу, респираторно-сентициальному вирусу). При этом было доказано, что включение анаферона в комплексное лечение заболевания в сравнении с группой контроля, получавшей аналогичное лечение, но без анаферона, приводит к сокращению периода применения антибиотикотерапии, длительности заболевания и в целом к уменьшению сроков госпитализации.

Таким образом, анаферон, обладая не только противовирусными, но и выраженными иммуномодулирующими свойствами, оказывает положительное влияние на показатели местной защиты верхних дыхательных путей, способствует уменьшению обсемененности слизистой оболочки верхних дыхательных путей патогенными микроорганизмами у детей,

улучшая работу мукоцилиарного транспорта, сокращая длительность контакта, уменьшая вероятность закрепления патогенной микрофлоры с клетками эпителия верхних дыхательных путей. При этом ни в одном из исследований не было зафиксировано неблагоприятных побочных эффектов, взаимодействий с другими лекарственными средствами. В связи с этим, оправдано применение анаферона у детей не только для профилактики, но и в комплексном лечении ОРЗ на фоне применения антибактериальных препаратов. Снижение заболеваемости, облегчение течения клинических симптомов ОРЗ на фоне приема Анаферона детского являются основанием для его использования у часто болеющих ОРЗ на фоне антибиотикотерапии. Препарат принимают по 1 таблетке на прием, за 30 минут до или 30 минут после приема пищи. Таблетку следует держать под языком до полного растворения (по возможности не проглатывая и не разжевывая). При назначении препарата детям младшего возраста (6 месяцев - 3 года) рекомендуется растворять таблетку в небольшом количестве (1 столовая ложка) кипяченой воды комнатной температуры. Препарат назначают по следующей схеме: в первые 2 часа препарат принимают каждые 30 минут, вне связи с приемом пищи; затем в течение первых суток препарат принимают еще 3 раза через равные промежутки времени. Со вторых суток и далее принимают по 1 таблетке 3 раза в день до полного выздоровления. В профилактических целях Анаферон детский можно принимать достаточно долго – до 3-х месяцев в случае необходимости. При этом не формируется зависимость и привыкание к препарату.

В рамках Ежегодного Конгресса Европейского Респираторного общества 2013 (ERS 2013), проходившего с 7 по 11 сентября 2013 г. в Барселоне, были представлены результаты рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности Анаферона детского в профилактике и лечении рецидивирующих ОРВИ у детей с бронхиальной астмой. Заведующая кафедрой педиатрии Новосибирского медицинского университета, профессор Кондюрина Е.Г. с соавт. (Россия) представила данные, подтверждающие, что применение Анаферона детского в профилактике и лечении рецидивирующих ОРВИ у детей с бронхиальной астмой приводит к сокращению длительности и тяжести инфекции, существенно снижает частоту повторных ОРВИ и предотвращает развития вирусиндуцированных обострений бронхиальной астмы. Анаферон детский признан Европейским респираторным обществом, как эффективный препарат для терапии рецидивирующих ОРВИ у детей с бронхиальной астмой [11,12].

На 23-ем Конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (Берлин, 27-30 апреля 2013г.), собравшем более 10 000 специалистов из разных стран мира, были представлены результаты сравнительного рандомизированного клинического исследования клинической и противовирусной эффективности препарата Анаферон детский у детей с гриппом, которое проводилось в рамках научно-исследовательской работы, осуществляемой ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России совместно с компанией НПФ «Материя Медика Холдинг». В исследовании принимали участие: Лобзин Ю.В., заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, профессор, главный внештатный специалист Минздрава РФ по инфекционным болезням у детей, директор ФГБУ НИИДИ ФМБА России; Волжанин В.М., ученый секретарь ФГБУ НИИДИ ФМБА России, доцент; Бабаченко И.В., д.м.н., руководитель отдела респираторных инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России.

В исследование были включены дети, госпитализированные в клинику НИИДИ (отделение респираторных инфекций) по поводу гриппа с высокой лихорадкой и выраженными клиническими симптомами заболевания. Дети в возрасте от 1 года до 12 лет (большинство из них младше 3-х лет) с положительным экспресс-тестом на грипп включались в исследование (всего 102 пациента). Пациенты с подтвержденным с помощью ПЦР (полимеразной цепной реакции) диагнозом гриппа рандомизировались в 2 группы и включались в анализ оценки эффективности лечения. Первая группа детей получала лечение Анафероном детский по лечебной схеме в течение 5 дней; вторая группа детей 5 дней лечилась Осельтамивиром («Тамифлю»). В течение 7 дней наблюдения регистрировали клинические симптомы гриппа; в образцах из носа/глотки, которые брали ежедневно, определяли наличие/отсутствие вируса

гриппа методом ПЦР. Эксперты в результате исследования установили, что Анаферон детский – эффективное и безопасное средство для лечения гриппа у детей. Его клиническая и противовирусная эффективность сопоставима с эффективностью Осельтамивира – препарата, который на сегодняшний день является «золотым стандартом» терапии гриппа. Ни у одного пациента не было зарегистрировано развития вторичных инфекционных заболеваний/осложнений, потребовавших назначения антибактериальной терапии. Результатами исследования заинтересовались организаторы Конгресса, а также специалисты и многие участники форума из стран Европы и Америки.

И в заключение необходимо отметить, что 14 декабря 2013 года в Государственном Кремлевском дворце (Москва) в 16-й раз прошло чествование лауреатов Премии "Марка №1 в России". Национальная премия народного доверия «Марка №1 в России» - это один из самых значимых и объективных способов оценки успешности того или иного бренда на отечественном рынке. Уникальность проводимого конкурса заключается в том, что обладателей престижной награды определяют не члены жюри или специальная экспертная комиссия, а сами потребители. В этом году голосование проходило в 50-ти категориях. В сложнейшей категории «Противовирусные препараты» лауреатом Премии «Марка года №1 в России» в Кремле стал лекарственный препарат АНАФЕРОН компании Материа Медика Холдинг.

Литература

1. Антибактериальная терапия респираторных заболеваний в амбулаторной практике врача-педиатра. Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, И.Н. Захарова. Рациональная этиотропная терапия бактериальных инфекций у детей / <http://medi.ru/doc/1260203.htm>.
2. Василевский И.В. Клиническая фармакология в таблицах и схемах (основы рациональной антибиотикотерапии в педиатрии): метод. пособие для студентов педиатрического факультета, врачей-педиатров, врачей общей практики, инфекционистов / И.В.Василевский.- Минск: Белпринт, 2012.- 56 с.
3. Василевский И.В. Некоторые пути решения проблемы антибиотикорезистентности на современном этапе / Медицина. 2008.- № 1.- С. 92 – 97.
4. Василевский И. В. Реабилитация часто болеющих детей: учебно-метод пособие. – Минск.: БелМАПО. 2006. – 44 с.
5. Гуров А.В., Лучихин Л.А., Полякова Т.С. Вестн. оторинолар. 2007; 3: 56 – 58.
6. Захаров Н.В., Карпов О.И. Применение макролидов при внебольничных респираторных инфекциях // Российский медицинский журнал. – 2007. – №18. – С. 32– 40.
7. Зубков М.Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей // РМЖ. – 2009. – т.17. – № 2.– С. 123–131.
8. Каманин Е.И., Стецюк О.У. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР–органов. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ, 2007, с. 248–258.
9. Карпов О.И. Комплаенс антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей // Антибиотики и химиотерапия. 1999. № 8. С. 37–45.
10. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС–I и ПеГАС II. Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия /Клиническая микробиология и антимикробная терапия.- 2006.,т.8, № 1: 33-47.
11. Kondiurina E., Elkina T., Zelenskaya V. et al. (Novosibirsk, Russian Federation). Prevention of the recurrent acute respiratory viral infections and virus-induced exacerbation of bronchial asthma in children / https://www.ersnetsecure.org/public/prg_congres.abstract/presentation=64258
12. Kondiurina E., Elkina T., Zelenskaya V. et al. (Novosibirsk, Russian Federation). The efficacy of multiple use of interferon- γ inducer in treatment of recurrent acute respiratory viral infections in children with bronchial asthma https://www.ersnetsecure.org/public/prg_congres.abstract/presentation=64257
13. Лопатин А.С. Острые воспалительные заболевания околоносовых пазух. Справочник поликлинического врача 2002; №1: 29–32.
14. Лукьянов С.В. Выбор антибиотиков при внебольничных инфекциях дыхательных путей // Заместитель главного врача. 2007. № 8. С. 101–108.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Анаферон детский / Одобрено Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Приказ МЗРБ от 11.08.2009 г. № 783.
16. Оптимальный выбор терапии при внебольничной пневмонии у детей / А. Б. Малахов, И.А. Дронов, И. К. Волков, Н. А. Геппе, Ф.И. Кирдаков/ 01/11 Педиатрия / <http://www.lvrach.ru/2011/01/15435103/>
17. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002.
18. Скепьян Е.Н., Василевский И.В. /Мониторинг возбудителей бактериальных заболеваний дыхательных путей у детей / Материалы девятого Съезда педиатров республики Беларусь (17-18 ноября 2011 г.). – Минск, 2011, С. 252-253.
19. Скепьян Е.Н., Василевский И.В. Анализ спектра возбудителей бактериальных заболеваний верхних дыхательных путей у детей в практике врача-педиатра / Материалы девятого Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» и

второго Конгресса детских врачей Союзного государства (Москва 18-20 октября 2011г.). – М., 2011, С. 259-260.

20 Скепьян, Е.Н., Василевский И.В. Заболевания дыхательных путей бактериальной этиологии у детей на современном этапе / Медицинский журнал, 2013.- № 2.- С. 103 – 197.

21. Скепьян Е.Н., Василевский И.В. Оптимизация антимикробной терапии у детей с внебольничными бактериальными заболеваниями дыхательных путей / Рос. вестник перинатологии и педиатрии.- 2012.- № 5 (2).- С. 222.

22. Скепьян Е.Н., Василевский И.В. Спектр бактериальных возбудителей воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей на догоспитальном этапе / Медицинские новости.- 2013.- № 12.- С. 32-37.

23. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии. Consilium Medicum 2002: 3, №8: 352–357.

24. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010. 106 с.

25. Gershon A.A. Antimicrobial resistance in community-acquired pediatric infections. Infectious Diseases Society of America 41st Annual Meeting. October 9-12, 2003, San Diego, California.

26. Leibovitz E, Jacobs MR, Dagan R. Haemophilus influenzae: A significant Pathogen in Acute Otitis Media. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23(12): 1142-52.

27. Kamnev Y.V., Firsov A.A., Dombrovsky V.S. e.a. Clinical trial of amikacin once-daily: focus on penetration into bronchial secretions. *European Bulletin of Drug Research.* 1993; 2:35-9.

28. Craig W. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rational for antibacterial dosing of mice and man. *J. Antimicrob Chemother.* 1996; 37: 645-63.