

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-70-76

Особенности диагностики и антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в период пандемии COVID-19

С.В. Зайцева^{1,2}, О.В. Зайцева¹, Э.Э. Локшина¹¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия²ФГБУЗ ФНКЦ детей и подростков ФМБА России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В период пандемии COVID-19 в практическом здравоохранении остро встал вопрос о рациональном использовании антибактериальных препаратов (АБП). Это обусловлено высокой нагрузкой на систему практического здравоохранения и сложностями интерпретации поражений органов дыхания, верификации диагноза внебольничной пневмонии (ВП) инструментальными и лабораторными методами. В сложившейся ситуации резко возрастает риск необоснованного назначения АБП, что существенно увеличивает распространение устойчивости к ним микроорганизмов. В статье освещены современные представления о роли наиболее распространенных возбудителей ВП у детей, рассмотрены основные этапы диагностики ВП и вопросы дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной пневмонии, алгоритмы выбора стартовой антибактериальной терапии в условиях амбулаторного звена. Особо отмечено, что только использование ограниченного спектра АБП (амокцицилина, ингибиторозащищенных аминопенициллинов), их рациональное дозирование и курсовой прием, рекомендованный при ВП, предотвратит утрату антибиотиками эффективности при лечении инфекционных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внебольничные пневмонии, дети, SARS-CoV-2, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, ингибиторозащищенные аминопенициллины.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Особенности диагностики и антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в период пандемии COVID-19. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):70–76. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-70-76.

Diagnosis and antibacterial treatment for community-acquired pneumonia in children during the COVID-19 pandemic

S.V. Zaitseva^{1,2}, O.V. Zaitseva¹, E.E. Lokshina¹¹A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry, Moscow, Russian Federation²Federal Research Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

During the COVID-19 pandemic, the reasonable use of antibiotics became an important issue of practical health care. This fact is accounted for by the heavy burden of COVID-19 on healthcare system, difficulties with interpreting respiratory disorders and verifying community-acquired pneumonia using instrumental and laboratory tests. Therefore, the risk of unnecessary prescription of antibiotics and, as a result, the prevalence of antibiotic resistance significantly increase. This paper addresses current ideas about the role of the most common causative agents of community-acquired pneumonia in children, the milestones of the diagnosis of community-acquired pneumonia, differential diagnosis of viral and bacterial pneumonia, the algorithms of the choice of basic antibacterial treatment in out-patient settings. The authors emphasize that only the use of limited antibiotic spectrum (i.e., amoxicillin, inhibitor-protected aminopenicillins), their rational dosing and course treatment recommended for community-acquired pneumonia will prevent the loss of antibacterial efficacy for infectious diseases.

KEYWORDS: community-acquired pneumonia, children, SARS-CoV-2, antibiotic therapy, antibiotic resistance, inhibitor-protected aminopenicillins.

FOR CITATION: Zaitseva S.V., Zaitseva O.V., Lokshina E.E. Diagnosis and antibacterial treatment for community-acquired pneumonia in children during the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):70–76. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-70-76.

ВВЕДЕНИЕ

В период пандемии COVID-19 в практическом здравоохранении остро встал вопрос о рациональном использовании антибактериальных препаратов (АБП), особенно в пульмонологии. Быстрое распространение SARS-CoV-2 в мире с объявлением пандемии в феврале 2020 г., отсутствие данных о реальных патогенетических механизмах по-

ражения легких при SARS-CoV-2, недостаток клинических исследований и доказательной базы по терапии данного заболевания, частота развития осложнений — все это повысило настороженность и способствовало статистически значимому росту заболеваемости внебольничными пневмониями (ВП) в 2020 г. во всех странах мира и, как следствие, необоснованно широкому назначению АБП. Так, по данным

ВОЗ и опубликованных зарубежных исследований, более 70–80% пациентов с новой коронавирусной инфекцией получают антибактериальную терапию (АБТ) как амбулаторно, так и в стационаре, в то время как бактериальная суперинфекция выявляется не более чем у 3,5–8,0% пациентов [1, 2]. В России ситуация еще более драматичная. Ведущие российские эксперты в области инфекционных болезней, микробиологии и антимикробной химиотерапии в конце 2020 г. выпустили письмо-обращение к медицинскому сообществу России, касающееся нерационального применения антибиотиков в подавляющем большинстве случаев терапии COVID-19 и его осложнений [3]. В письме отмечается, что более 90% пациентов с COVID-19 получают антибиотики, в т. ч. комбинированную терапию и парентеральные АБП в амбулаторных условиях. Сложившаяся ситуация способствует значительному росту антибиотикорезистентности и влечет за собой серьезные последствия [1, 3].

Необходимо отметить, что COVID-19 у детей чаще имеет бессимптомное или легкое течение, а поражения легких встречаются не так часто, как у взрослых пациентов. Поэтому в педиатрической практике доля применения АБП не столь высока. Однако бактериальные инфекции нижних дыхательных путей, даже в период пандемии, сохраняют свою актуальность и нередко требуют использования АБП. В создавшейся ситуации врачу амбулаторного звена непросто решить, насколько необходимо пациенту антибактериальное лечение. Только детальный анализ клинико-анамнестических данных и соблюдение алгоритма диагностики помогают предположить этиологию ВП и верифицировать ее, используя лабораторные и инструментальные методы. В данной работе мы остановимся на доступных в практическом здравоохранении инструментах своевременной диагностики ВП и выборе алгоритмов рациональной АБТ.

ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ

До XXI в. ВП у детей ассоциировались с бактериальной этиологией, что определяло главную роль АБТ в их лечении. С начала настоящего столетия в вопросах этиологии ВП у детей произошли существенные изменения. Этому способствовало внедрение бактериальных конъюгированных вакцин и новых методов этиологической диагностики. Начиная с 2010 г. в многочисленных публикациях представлены свидетельства того, что респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа А и В, вирус парагриппа, аденовирус, риновирус человека, метапневмовирус человека и коронавирус человека нередко являются причиной развития ВП у детей первых 5 лет жизни [4–6]. Признание роли вирусов в этиологии пневмоний существенно меняет тактику лечения ВП.

В период пандемии COVID-19 в мировой литературе появляется все больше данных о вирусных поражениях легких. На основании проведенных исследований отечественные пульмонологи рекомендуют не использовать термин «пневмония» при коронавирусной инфекции, так как он не отражает клинико-рентгенологических и морфологических признаков патологического процесса, наблюдающегося при поражении легких вирусом SARS-CoV-2. В данном случае предпочтительно использовать термины «пневмонит» или «интерстициопатия», что существенно меняет терапевтические подходы к ведению пациентов и ограничивает необходимость применения АБП [7].

Хорошо известно, что SARS-CoV-2 у детей младшего возраста протекает в виде легкого респираторного заболевания [8–12]. Только небольшая часть педиатрических пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 требуют интенсивной терапии, а смертность у детей значительно ниже, чем у взрослых [13, 14].

Однако в период пандемии ВП бактериальной этиологии сохранили свою значимость в педиатрической практике. При этом согласно данным онлайн-проекта «Карта антибиотикорезистентности России» (разработан совместно НИИ антимикробной химиотерапии и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии), в России при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей у детей до 5 лет лидирующие позиции по-прежнему занимают *Streptococcus pneumoniae* (79,2%) и *Haemophilus spp.* (14,46%).

Необходимо отметить, что в течение последних 10–15 лет прослеживается устойчивая тенденция к снижению чувствительности *S. pneumoniae* к АБП. Согласно данным глобальной программы мониторинга антимикробной резистентности SENTRY Antimicrobial Surveillance Program за период 2015–2017 гг. чувствительность штаммов *S. pneumoniae* (n=324), выделенных у пациентов с ВП в странах Восточной Европы, к пенициллину составила 62%, к азитромицину — 64,8%, в то время как к цефтриаксону — 89,9% и к амоксициллину/клавуланату — 89,8% [15].

На фоне вакцинации снижается значение *H. influenzae* в этиологии ВП у детей. Как возбудитель пневмонии она встречается в основном у детей до 5 лет и составляет не более 5% от общего числа заболеваний пневмонией у детей первых 2 лет жизни [16]. Особое внимание к *H. influenzae* при ВП у детей обусловлено увеличением числа β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*, резистентных к незащищенным аминопеницилинам (15–20%) [17–19].

Проблема роста резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину и макролидам, а *H. influenzae* — к незащищенным аминопеницилинам не является исключительно российской: аналогичные тенденции наблюдаются на протяжении уже двух десятилетий во всем мире [17, 18]. Необходимо отметить, что риск возникновения гемофильной и пневмококковой инфекции выше у детей, находящихся в организованных коллективах (дома ребенка, детские сады, школы, стационары длительного пребывания, интернаты). Вместе с тем у данной группы детей наблюдаются селекция и последующая циркуляция антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [19, 20].

В период пандемии COVID-19 сохраняют свое значение в этиологии ВП *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, особенно у детей старше 5 лет. На их долю приходится от 8% до 25% всех случаев заболевания, что необходимо учитывать при выборе стартового АБП [20].

Характерна определенная значимость некоторых возбудителей в различные периоды детского возраста. Так, у детей в возрасте до 3 мес. ВП чаще ассоциированы с вирусами, *Escherichia coli*, *C. trachomatis*, *H. influenzae*, *S. aureus*. В возрасте от 3 мес. до 5 лет основная роль принадлежит *S. pneumoniae*, но возможно и участие *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*. В возрасте старше 5 лет *S. pneumoniae* остается главным патогеном, но значительно увеличивается роль атипичных бактерий (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) [20].

Возможности диагностики внебольничных пневмоний в период пандемии COVID-19

Пандемия COVID-19 существенно осложнила работу амбулаторной сети здравоохранения. Высокая заболеваемость и однотипность симптомов (лихорадка, кашель) требуют от врача настороженности при дифференциальной диагностике новой коронавирусной инфекции и бактериальной пневмонии. Поэтому в создавшейся ситуации особенно важно соблюдение основных диагностических алгоритмов.

Диагностика ВП при первичном осмотре базируется на данных анамнеза и клинического осмотра, что сопряжено с существенными трудностями. Возможности проведения рентгенологических и лабораторных методов в период пандемии ограничены. Поэтому так важна правильная интерпретация клиничко-анамнестических данных при назначении терапии у постели больного.

Классическими симптомами ВП являются лихорадка, тахипноэ, признаки дыхательной недостаточности (одышка, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания). Подтверждают диагноз локальные симптомы поражения легких, выявленные при физикальном осмотре.

Лихорадка — наиболее частый симптом при пневмонии у детей. Необходимо учитывать, что длительная фебрильная лихорадка характерна не только для бактериальных инфекций, но и для некоторых вирусных заболеваний (SARS-CoV-2, грипп, аденовирус и др.). В этом случае поставить диагноз нередко помогает сопутствующая симптоматика. При ВП лихорадка чаще всего сочетается с кашлем, одышкой, болью в области грудной клетки. Однако у части пациентов лихорадка может быть единственным симптомом ВП.

С начала 1990-х годов ВОЗ рекомендовала в качестве критерия бактериального поражения легких использовать количественное тахипноэ [21]. Отечественные клинические рекомендации определяют тахипноэ как частоту дыхательных движений более 60 у младенцев до 2 мес., более 50 у младенцев от 2 до 12 мес., более 40 у детей от года до 5 лет и более 30 у детей старше 5 лет [20]. Однако, как показали независимые исследования, постановка диагноза только на основании частоты дыхательных движений приводит к гипердиагностике ВП из-за включения в их число случаев бронхиальной астмы и других респираторных заболеваний, поражающих нижние дыхательные пути [22]. Поэтому в настоящее время при диагностике ВП тахипноэ имеет значение только в комплексе с другими признаками пневмонии.

Неоценимую помощь в диагностике ВП оказывает объективный осмотр пациента, позволяющий в 50–70% [20] случаев определить локальные симптомы, свидетельствующие о ВП. Среди них — признаки дыхательной недостаточности, притупление перкуторного звука при перкуссии легких, ослабление дыхания, хрипы и шум трения плевры при аускультации легких.

В последних руководствах по ВП значительное внимание отводится пульсоксиметрии. Данный метод оценивает гипоксию тканей посредством определения сатурации (насыщения) крови кислородом. У здорового человека сатурация крови кислородом находится в пределах 95–100%. При снижении сатурации слизистые и кожа приобретают цианотический оттенок, причем клинически значимым цианоз становится при сатурации менее 90% [23]. Недавно опубликованы результаты систематического обзора

23 проспективных когортных исследований, уточняющих корреляцию между клиническими симптомами и рентгенологической картиной легких у детей младше 5 лет. Установлено, что умеренная гипоксемия (сатурация кислородом $\leq 96\%$) и симптомы дыхательной недостаточности (кряхтение, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания) были признаками, наиболее коррелирующими с пневмонией, тогда как нормальная оксигенация (сатурация кислорода $>96\%$) снижала вероятность пневмонии [24].

Важно учитывать, что наряду с классическими симптомами в клинической картине ВП, особенно у детей первых лет жизни, возможны симптомы поражения желудочно-кишечного тракта — диарея, рвота, боли в животе.

Таким образом, на амбулаторном этапе диагностики ВП оценка основных симптомов заболевания является основополагающей. Особое значение имеет сочетание симптомов. Так, чувствительность сочетания лихорадки, тахипноэ, локального ослабления дыхания и мелкопузырчатых влажных хрипов в диагностике ВП составляет около 94% [24].

Однако на практике необходимо не только выявить детей с ВП, но и оценить вероятность бактериальной инфекции. Согласно проведенным исследованиям вирусные инфекции нижних дыхательных путей чаще связаны с менее тяжелыми симптомами и чаще возникают у младенцев и детей младшего возраста. Вирусная инфекция часто сочетается с катаральными явлениями, ринореей, болью в горле, конъюнктивитом, различными экзантемами и энантемами. Лихорадка при вирусной пневмонии обычно ниже, чем при бактериальной. В случае вирусной пневмонии при аускультации чаще выслушиваются хрипы с двух сторон [25].

Исследования показали, что бактериальная пневмония, особенно у детей старшего возраста, чаще начинается с озноба, за которым следуют высокая температура, кашель и боль в груди. При аускультации чаще выслушиваются локальные хрипы. Данные симптомы менее вероятны при вирусной пневмонии.

Важным моментом для выбора эффективной стартовой АБТ является диагностика атипичных пневмоний. *M. pneumoniae* чаще встречается у детей школьного возраста, чем у детей до 5 лет. Клиническими симптомами микоплазменной пневмонии выступают боль в горле, навязчивый сухой кашель, нередко сухой конъюнктивит, миалгия и артралгия, субфебрильная температура. Необходимо учитывать, что в случае атипичной пневмонии при аускультации выслушиваются рассеянные хрипы, акустические признаки бронхообструктивного синдрома.

Вместе с тем «золотым стандартом» диагностики пневмонии является применение рентгенологических методов исследования, позволяющих визуализировать изменения в легких и исключить осложнения. В пользу пневмонии свидетельствуют инфильтративные изменения в проекции легких. Гомогенные тени с четкими границами (консолидация) характерны для типичных бактериальных пневмоний, неинтенсивные негомогенные очаги, без четких границ — для атипичных пневмоний. Очагово-сливные, лобарные тени характерны для пневмоний, осложненных деструкцией. Уменьшенные в объеме гомогенные сегментарные тени с вогнутой границей указывают на ателектагический компонент с тенденцией к затяжному течению.

Согласно данным литературы чувствительность рентгенологически подтвержденной пневмонии в диагностике пневмококковой инфекции составила 93% (95% дове-

рительный интервал (ДИ) 80–98%), а вот отрицательная прогностическая ценность нормальной рентгенограммы грудной клетки составила 92% (95% ДИ 77–98%). Таким образом, рентгенологически подтвержденная пневмония фактически является предиктором бактериальной пневмонии [26].

В период пандемии COVID-19 появились данные, свидетельствующие о недостатках рентгенографии грудной клетки, особенно при диагностике поражения легких SARS-CoV-2. Основными проявлениями поражения легочной ткани у этих пациентов являются «матовое стекло», ретикулярные изменения, консолидация, очаги различного размера, которые часто не выявляются у пациентов на рентгенограммах грудной клетки [27]. Именно поэтому основным методом выявления признаков новой коронавирусной инфекции у пациентов старше 12 лет стала компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Однако детям в возрасте до 3 лет при подозрении на коронавирусную инфекцию или вирусную пневмонию другой этиологии первоначально выполняется рентгенография органов грудной клетки. КТ у детей раннего возраста выполняется только в стационаре при сомнительных рентгенографических результатах, при верификации COVID-19 на основании клинической картины, при несоответствии клинико-рентгенологических данных с целью дифференциальной диагностики [27].

Необходимо помнить, что разрешение инфильтративных изменений на рентгенограмме грудной клетки отсрочено и их наличие не является показанием к продолжению АБТ при нормализации клинико-лабораторной картины. При гладком течении болезни повторная рентгенография органов грудной клетки не рекомендуется.

Диагностические возможности при ВП расширились с введением в практику УЗИ легких. Данный метод позволяет не только выявлять плеврит, абсцессы легких, но и в динамике контролировать эффективность терапии.

Несмотря на то, что данные рутинных лабораторных исследований не являются специфичными для пневмонии, они в сочетании с клинической картиной могут с высокой вероятностью подтвердить бактериальную этиологию типичной пневмонии. Наличие в клиническом анализе крови лейкоцитоза и гранулоцитоза (лейкоцитоз выше $15 \times 10^9/\text{л}$ у 60% больных) указывает на бактериальный характер пневмонии. При ВП, вызванной вирусной, микоплазменной и хламидийной инфекцией, в клиническом анализе крови чаще отсутствуют специфические изменения [20].

Несоответствие клинических данных, рентгенологических признаков поражения легких и результатов лабораторного исследования требует дальнейших диагностических мероприятий с целью исключения альтернативного диагноза (туберкулеза, онкологических заболеваний и др.).

Ценным в дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной инфекции является определение прокальцитонина, который вырабатывается в больших количествах в ответ на бактериальные токсины и провоспалительные цитокины, но продукция которого сводится к минимуму при вирусных инфекциях. Уровень прокальцитонина повышается в течение 2 ч после бактериальной стимуляции.

Исследование прокальцитонина оказывает помощь в диагностике бактериальной ВП, а используя показатели прокальцитонина и С-реактивного белка (СРБ), можно оценить ответ на лечение. Недавно обновленный метаанализ 50 клинических испытаний, проведенных в 12 странах, показал, что использование показателя прокальцитонина в каче-

стве руководства для начала и определения продолжительности АБТ привело к снижению риска смертности, уменьшению нагрузки АБП и связанного с ними риска побочных эффектов [28]. Важно подчеркнуть, что биомаркеры следует использовать в дополнение к клинической оценке, а не в качестве самостоятельного критерия для выбора или изменения терапевтического подхода. При этом следует помнить, что СРБ вырабатывается в ответ на повышение уровней провоспалительных цитокинов при любом воспалительном процессе и не является специфичным для определенного возбудителя.

Микробиологическое исследование при амбулаторном лечении не рекомендуется, однако целесообразно при госпитализации и обязательно в случае тяжелой пневмонии. В детской практике возможно классическое культуральное исследование крови и респираторного образца. Экспресс-тесты по выявлению пневмококковой антигенурии у детей до 6 лет не используются в связи с высокой частотой носительства *S. pneumoniae*. Индивидуально возможна ПЦР-диагностика респираторных вирусов и гриппа. Лабораторная диагностика микоплазменной и хламидийной пневмонии включает выявление Ig M к соответствующим возбудителям.

ТЕРАПИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ

Лечение ВП проводится комплексно, включая этиотропную, симптоматическую терапию, а также средства, улучшающие мукоцилиарный клиренс.

В период пандемии COVID-19 особенно важно разграничить вирус-ассоциированные повреждения легких (вирусную пневмонию) и бактериальные пневмонии. Вирусное поражение легких может быть разной степени тяжести, но при этом не требует АБТ. Только присоединение бактериальной инфекции является показанием к назначению АБП.

В амбулаторных условиях АБТ назначается эмпирически, т. е. с учетом наиболее вероятных возбудителей ВП и предполагаемой их чувствительности к доступным антимикробным препаратам. При этом следует учитывать локальные данные антибиотикорезистентности потенциальных патогенов.

В большинстве случаев возбудителем ВП у детей является *S. pneumoniae*, и именно на него в первую очередь должна быть направлена АБТ. Поэтому препаратом выбора при ВП у детей с 3-месячного возраста в амбулаторных условиях считается пероральный амоксициллин в стандартной суточной дозировке 45–55 мг/кг. В стационарных условиях вариантом первой линии принят ампициллин или амоксициллин (первоначально вводится внутривенно). Оценка эффективности терапии проводится в течение 48–72 ч на основании клинико-лабораторных данных [20].

В случае если у пациента имеется высокий риск наличия антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae*, доза амоксициллина должна быть увеличена вдвое. Устойчивость *S. pneumoniae* к β -лактамам связана с модификацией структуры пенициллинсвязывающих белков, результатом которой является повышение минимальной подавляющей концентрации этих препаратов и снижение их клинической эффективности. С целью преодоления резистентности *S. pneumoniae* к β -лактамам рекомендуется увеличить суточную дозу препарата: амоксициллин — 80–90 мг/кг, цефтриаксон — 50–100 мг/кг [29, 30]. Увеличенные дозы β -лактамов рекомендуются в регионах с высокой частотой резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину,

если у детей предположительно имеются резистентные к антибиотикам штаммы возбудителя. Факторами риска наличия таких штаммов являются: возраст до 2 лет, прием АБП за последние 3 мес., посещение детских дошкольных учреждений и нахождение в детских образовательных учреждениях с круглосуточным пребыванием [19].

При лечении ВП незащищенными аминопенициллинами необходимо учитывать чувствительность данной группы препаратов к гидролизующему действию особых ферментов — β -лактамаз, которые вырабатывают практически 100% штаммов *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Они часто присутствуют на слизистой дыхательных путей у детей в организованных коллективах. Вырабатывая β -лактамазы, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* способны защищать пневмококк от воздействия β -лактамных антибиотиков путем их инактивации, что предопределяет неэффективность применения незащищенного амоксициллина [31, 32]. Из β -лактамов наибольшей природной активностью против *H. influenzae* обладают аминопенициллины и цефалоспорины II и III поколения. Именно поэтому основу терапии как легких, так и тяжелых респираторных инфекций, вызванных *H. influenzae*, составляют аминопенициллины (амоксицилин — внутрь) и антибиотики, активные в отношении штаммов, продуцирующих β -лактамазы (амоксицилин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, цефалоспорины II и III поколения), карбапенемы.

Таким образом, защищенные аминопенициллины являются стартовыми препаратами в случае, если у ребенка имеются факторы риска наличия антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, или при неэффективности стартовой терапии амоксициллином. В этой ситуации применяют стандартные суточные дозы амоксициллина/клавуланата (45–60 мг/кг по амоксицилину).

На российском рынке представлен препарат Амоксиклав® компании «Сандоз д.д.». Данный препарат имеет несколько форм выпуска, что позволяет назначать его пациентам разных возрастных категорий. Так, Амоксиклав® порошок для приготовления суспензии в соотношении 4:1 и 7:1 с двукратным приемом и удобной дозировочной пипеткой для приема внутрь разрешен с рождения. Диспергируемые таблетки Амоксиклав® Квиктаб 250 мг + 62,5 мг можно назначать детям 4 лет. Амоксиклав® Квиктаб обладает высокой биодоступностью, максимальная концентрация в плазме крови создается уже через 1,5 ч. Приятный вкус апельсина и возможность выбрать способ применения (в растворенном виде или рассосать во рту) обеспечивают приверженность терапии маленьких пациентов и их родителей.

В случае если у ребенка с ВП выделен пенициллин-резистентный пневмококк или подозревается микст-инфекция, особенно если пациент получал β -лактамные антибиотики в последние 3 мес., то в качестве стартовой терапии рекомендуется амоксицилин/клавуланат в высокой суточной дозе (60–80 мг/кг по амоксицилину в 3 приема или 80–90 мг/кг в 2 приема) перорально [20, 33]. При назначении препаратов, содержащих клавулановую кислоту, необходимо учитывать, что максимальная суточная доза клавулановой кислоты для взрослых и детей старше 12 лет составляет 600 мг, для детей до 12 лет — 10 мг/кг. Избыточное содержание клавулановой кислоты может вызвать явления кишечной диспепсии. Поэтому для удобства приема высоких доз амоксициллина/клавуланата при внебольничных инфекциях созданы формы с высоким содержанием амоксициллина без увеличения дозы клавулановой кислоты. Недавно в России появилась

новая высокодозная форма амоксициллина/клавуланата с соотношением компонентов 14:1. Данная форма выпускается в виде порошка для приготовления суспензии (5 мл готовой суспензии содержат 600 мг амоксициллина и 42,9 мг клавулановой кислоты, принимается внутрь) для детей старше 3 мес. Наличие высокодозной формы амоксициллина/клавуланата позволяет назначать суточную дозу 90 мг/кг по амоксицилину без превышения максимальной рекомендованной суточной дозы клавулановой кислоты (6,4 мг/кг). При этом суточная доза 6,4 мг/кг клавуланата достаточна для ингибирования β -лактамаз, не увеличивает риск нежелательных лекарственных реакций (диареи и гепатотоксичности) при удобном двукратном приеме. В условиях роста антибиотикорезистентности, распространения резистентных к пенициллину штаммов пневмококка и резистентных к незащищенным аминопенициллинам β -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* появление новой высокодозной формы амоксициллина/клавуланата позволит обеспечить высокую эффективность АБТ у детей с ВП.

Препаратами выбора при лечении пациентов с тяжелыми ВП являются цефалоспорины III поколения — цефотаксим и цефтриаксон, которые обладают высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Важным фармакокинетическим преимуществом цефтриаксона является длительный период полувыведения, позволяющий вводить его однократно в сутки. Этим объясняется его широкое использование в амбулаторных условиях, что и обусловило появление антибиотикоустойчивых штаммов. В настоящее время данная группа препаратов рекомендуется для использования в стационарных условиях.

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

Эффективность и безопасность АБТ при ВП, а также предупреждение формирования лекарственно-устойчивых форм микроорганизмов зависят от длительности терапии. Большинство экспертов в настоящее время считают, что длительность курса АБТ должна составлять в среднем 7–10 дней, а при атипичных пневмониях — 10–14 дней. Критериями эффективности АБТ служат стойкое снижение температуры тела до 37,2 °C или ее нормализация в течение не менее 2 сут; отсутствие признаков интоксикации, дыхательной недостаточности; тенденция к нормализации показателей общего анализа крови: лейкоциты $<10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $<80\%$, палочкоядерные $<6\%$.

Необходимо остановиться на лечении детей с новой коронавирусной инфекцией. Согласно методическим рекомендациям «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (версия 2) в России детям с легким течением заболевания назначается симптоматическое лечение в амбулаторных условиях. При среднетяжелом и тяжелом течении коронавирусной инфекции проводится симптоматическая, противовирусная, антикоагулянтная терапия под контролем клинико-лабораторных показателей, а по решению врачебной комиссии может быть рассмотрено назначение противовирусных препаратов, особенно детям из групп риска, имеющим тяжелые сопутствующие заболевания.

Антибиотикотерапия при новой коронавирусной инфекции у детей показана только при подозрении на наличие вторичной бактериальной инфекции. Выбор АБП осуществляется в зависимости от объема и тяжести

вторичной бактериальной инфекции. При типичной пневмонии назначается амоксициллин, а при наличии факторов риска лекарственной устойчивости (госпитализация или лечение антибиотиками в предыдущие 3 мес., посещение детского дошкольного учреждения больным или siblingом, хроническое заболевание) назначается амоксициллин/клавуланат в суточной дозе 90 мг/кг или цефтриаксон в суточной дозе 80 мг/кг. При подозрении на атипичную (микоплазменную) ВП назначается макролид. При нозокомиальной пневмонии или бактериальной суперинфекции выбирают АБП по результатам микробиологических исследований, а при невозможности посева — эмпирически с учетом ранее использовавшихся АБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях пандемии COVID-19 все более острым становится вопрос своевременной диагностики ВП и назначения рациональной АБТ. Высокая заболеваемость и риск развития осложнений инфекции SARS-CoV-2 привели к необоснованно широкому применению АБП, что неминуемо способствует росту числа антибиотикорезистентных штаммов возбудителей.

В связи с этим, принимая решение о выборе этиотропной терапии, необходимо помнить, что вирус-ассоциированные повреждения легких («вирусная пневмония») не требуют назначения АБП. Однако в период пандемии COVID-19 сохраняется риск развития бактериальной пневмонии, что требует немедленного назначения АБТ с учетом наиболее вероятных возбудителей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*).

В настоящее время отсутствует достоверный критерий, который разграничивает вирус-ассоциированное повреждение легких и бактериальную пневмонию и соответственно определяет необходимость назначения АБТ. Поэтому целесообразно комплексно оценивать результаты клинических, лабораторных и инструментальных обследований при назначении терапии.

С учетом возрастания риска распространения антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов необходимо неукоснительно соблюдать рекомендации по АБТ в амбулаторной практике. Использование ограниченного спектра АБП (амоксициллина, ингибиторозащищенных аминопенициллинов), их рациональное дозирование и курсовой прием, рекомендованный при ВП, — только соблюдение этих условий предотвратит утрату антибиотиками эффективности при лечении инфекционных заболеваний.

Благодарность

Редакция благодарит компанию АО «Сандоз» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to JSC "Sandoz" for the assistance in technical edition of this publication.

Литература/References

1. Clinical management of COVID-19 Interim Guidance — May 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19> (access date: 12.03.2020).
2. Nori P., Cowman K., Chen V. et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(1):84–88. DOI: 10.1017/ice.2020.368.

3. «О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19». Совместное обращение к врачебному сообществу России. 17 октября 2020 г. (Электронный ресурс.) URL: <https://omnidocor.ru/press-center/partner-1/obrashchenie-k-vrachebnomu-soobshchestvu-rossii/> (дата обращения: 03.12.2020). ["On the use of antibiotic therapy in patients with a new coronavirus infection COVID-19". Joint appeal to the medical community of Russia. October 17, 2020 (Electronic resource.) (in Russ.) URL: <https://omnidocor.ru/press-center/partner-1/obrashchenie-k-vrachebnomu-soobshchestvu-rossii/> (access date: 12.03.2020)].
4. Rhedin S., Lindstrand A., Hjelmgren A. et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case-control study. *Thorax.* 2015;70:847–853. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206933.
5. Bhuiyan M.U., Snelling T.L., West R. et al. The contribution of viruses and bacteria to community-acquired pneumonia in vaccinated children: a case control study. *Thorax.* 2019;74:261–269. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212096.
6. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet.* 2019;394(10200):757–779. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30721-4.
7. Зайцев А.А. COVID-19: дискуссионные аспекты ведения пациентов. *Терапия.* 2020;6(5):20–24. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.20-24. [Zaitzev A.A. COVID-19: controversial aspects of patients' curative therapy. 2020;6(5):20–24 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.20-24.
8. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088–1095. DOI: 10.1111/apa.15270.
9. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;382:1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.
10. Parri N., Lenge M., Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020;383:187–190. DOI: 10.1056/NEJMc2007617.
11. Tagarro A., Epalza C., Santos M. et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020;e201346. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346. Online ahead of print.
12. Garazzino S., Montagnani C., Donà D. et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2020;25:2000600. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600.
13. Swann O.V., Holden K.A., Turtle L. et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ.* 2020;370:m3249. DOI: 10.1136/bmj.m3249.
14. Shekerdemian L.S., Mahmood N.R., Wolfe K.K. et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):868–873. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
15. Sader H.S., Flamm R.K., Streit J.M. et al. Antimicrobial activity of ceftaroline and comparator agents tested against organisms isolated from patients with community-acquired bacterial pneumonia in Europe, Asia, and Latin America. *Int J Infect Dis.* 2018;77:82–86. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.10.004.
16. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Гемофильная инфекция у детей при sporadic заболеваемости: клинические случаи с разным (благоприятным или летальным) исходом. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(3):241–245. DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1735. [Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Haemophilus influenzae infection in children during sporadic morbidity: clinical cases with different (favorable or fatal) outcomes. *Current Pediatrics.* 2017;16(3):241–245 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1735.
17. Torumkunev 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.
18. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) — Annual Epidemiological Report for 2019. (Electronic resource.) URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf> (access date: 12.03.2020).

19. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». 31 марта 2018 г., Москва. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018;3:10–15. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.10-15.
[Resolution of the Expert Council "Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Let's preserve antibiotics for future generations". March 31, 2018, Moscow. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2018;3:10–15 (in Russ)]. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.10-15.
20. Внебольничная пневмония у детей. Клиническое руководство. Под ред. Н.А. Геппе. М.: МедКом-Про; 2020.
[Community-acquired pneumonia in children. Clinical guidelines. N.A. Gepe, ed. M.: MedKom-Pro; 2020 (in Russ)].
21. World Health Organization (WHO). Programme of acute respiratory infections. Acute respiratory infections in children: case management in small hospitals in developing countries, a manual for doctors and other senior health workers, WHO (1990). (Electronic resource.) URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/61873> (access date: 12.03.2020).
22. Shah S.N., Bachur R.G., Simel D.L. et al. Does this child have pneumonia?: the rational clinical examination systematic review. JAMA. 2017;318:462–471. DOI: 10.1001/jama.2017.9039.
23. Global Pulse Oximetry Project. First International Consultation Meeting WHO Headquarters, Geneva, Switzerland 29th and 30th October 2008. Background Document. (Electronic resource.) URL: https://www.who.int/patientsafety/events/08/1st_pulse_oximetry_meeting_background_doc.pdf (access date: 12.03.2020).
24. Bilkis M.D., Gorgal N., Carbone M. et al. Validation and development of a clinical prediction rule in clinically suspected community-acquired pneumonia. Pediatr Emerg Care. 2010;26(6):399–405. DOI: 10.1097/PEC.0b013e3181e05779.
25. Nascimento-Carvalho A.C., Ruuskanen O., Nascimento-Carvalho C.M. Wheezing independently predicts viral infection in children with community-acquired pneumonia. Pediatr Pulmonol. 2019;54:1022–1028. DOI: 10.1002/ppul.24339.
26. Nascimento-Carvalho C.M., Araújo-Neto C.A., Ruuskanen O. Association between bacterial infection and radiologically confirmed pneumonia among children. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:490–493. DOI: 10.1097/INF.0000000000000622.
27. Трофимова Т.Н., Лукина О.В., Сперанская А.А. и др. Лекция: Коронавирусная инфекция COVID-19. Часть 5. Лучевые методы исследования при COVID-19 и вирусных пневмониях. 2020. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.lspbmgmu.ru/images/home/covid19> (дата обращения: 03.12.2020).
[Trofimova T.N., Lukina O.V., Speranskaya A.A. et al. Lecture: Coronavirus infection COVID-19. Part 5. Radiation research methods for COVID-19 and viral pneumonia. 2020. (Electronic resource.) URL: <https://www.lspbmgmu.ru/images/home/covid19> (access date: 12.03.2020) (in Russ.)].
28. Schuetz P., Wirz Y., Sager R. et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(9):CD007498. DOI: 10.1002/14651858.CD007498.pub2.
29. Nascimento-Carvalho C.M., Souza-Marques H.H. Recommendation of the Brazilian Society of Pediatrics for antibiotic therapy in children and adolescents with community-acquired pneumonia. Pan Am J Public Health. 2004;15:380–387. DOI: 10.1590/S1020-49892004000600003.
30. NICE. Draft Consultation: Pneumonia (community-acquired): Antimicrobial Prescribing; 2019. (Electronic resource.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10130/documents> (access date: 12.03.2020).
31. Dabernat H., Delmas C. Epidemiology and evolution of antibiotic resistance of Haemophilus influenzae in children 5 years of age or less in France, 2001–2008: a retrospective database analysis. Eur J Clin Microb Infect Dis. 2012;31(10):2745–2753. DOI: 10.1007/s10096-012-1623-9.
32. Tristram S., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Antimicrobial Resistance in Haemophilus influenzae. Clin Microbiol Rev. 2007;20(2):368–389. DOI: 10.1128/CMR.00040-06.
33. MacGowan Alasdair P., Noel Alan R., Rogers Chris A. et al. Antibacterial effects of amoxicillin-clavulanate against Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae strains for which MICs are high, in an in vitro pharmacokinetic model. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(7):2599–2603. DOI: 10.1128/AAC.48.7.2599-2603.2004.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зайцева Светлана Владимировна — доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; врач-пульмонолог ФГБУЗ ФНКЦ детей и подростков ФМБА России; 115409, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 20; ORCID iD 0000-0003-1685-234X.

Зайцева Ольга Витальевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-3426-3426.

Локшина Эвелина Эдуардовна — профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0001-6006-7846.

Контактная информация: Зайцева Ольга Витальевна, e-mail: olga6505963@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 07.12.2020, поступила после рецензирования 28.12.2020, принята в печать 25.01.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Svetlana V. Zaitseva — associate professor of the Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; pulmonologist, Federal Research Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 20, Moskvorechye str., Moscow, 115409, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1685-234X.

Olga V. Zaitseva — Doct. of Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry, 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3426-3426.

Evelina E. Lokshina — professor of the Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6006-7846.

Contact information: Olga V. Zaitseva, e-mail: olga6505963@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 07.12.2020, revised 28.12.2020, accepted 25.01.2021.