



# БІБЛІОТЕКА АСОЦІАЦІИ ПЕДІАТРОВ УКРАИНЫ

АССОЦІАЦІЯ ПЕДІАТРОВ УКРАИНЫ  
Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца

В.Г. Майданник

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ у ДЕТЕЙ

Киев - 2016

## Cefpodoxime Proxetil

# Цефодокс

# Дружній, логії Prodrug\*



\* Проліку

## Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОК®

P.I.: UA/4152/01/01, UA/4152/02/01, UA/4152/01/02, UA/4152/02/02

 МЕГАКОМ

З повною інформацією про препарат можна ознаюмтися в Інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінаріях, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ББК 57.3

УДК 616.24-053.2

М54

**Майданник В.Г. Клинические рекомендации по лечению и профилактике осложнений острых респираторных инфекций у детей.- К., 2016: 56.**

На основе клинического опыта и анализа опубликованных данных изложены современные представления о предрасполагающих факторах, причинах, основных патогенетических механизмах развития осложнений, обусловленных острыми респираторными заболеваниями у детей. Представлена клинико-лабораторная и инструментальная характеристика различных клинических вариантов течения заболевания. Детально освещены рациональные подходы к лечению осложнений у детей, приведены подробные фармакологические характеристики основных лекарственных препаратов, применяемых для лечения и профилактики осложнений острых респираторных заболеваний у детей. Для педиатров, детских пульмонологов, врачей общей практики, врачей-интернов и студентов старших курсов высших медицинских учебных заведений.

**РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

**Бережной В.В.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии №2 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика;

**Лукашук В.Д.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии №5 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются наиболее распространенными болезнями детского возраста. ОРИ составляют до 90% всей инфекционной патологии в детском возрасте. Согласно официальным данным ВОЗ, заболеваемость ОРИ в мире составляет около 10 млрд. случаев каждый год. Наиболее высокая заболеваемость ОРИ наблюдается среди детей раннего возраста. В частности, среди детей до 5-летнего возраста болеют на ОРИ более 50% детей, а в возрасте 5-12 лет – 30% (Williams et al., 2002). Каждый год в абсолютных цифрах это составляет 4-5 млн. смертей (Mulholland, 2003).

Ежегодно в Украине регистрируется до 5 млн. случаев ОРИ. Уровень заболеваемости ОРИ превышает уровень всех остальных инфекций среди детей в 7-7,5 раза, в 1,5-3 раза больше, чем у взрослых. При этом экономический ущерб только от гриппа составляет около 400 млн. грн. в год.

Причиной ОРИ могут быть более 200 различных агентов. Прежде всего, это вирусы, в частности, вирусы гриппа (различных антигенных типов и вариантов), парагриппа (4 типа), респираторно-синцитиальные вирусы, коронавирусы (4 типа), риновирусы (свыше 100 типов), энтеровирусы (60 типов), реовирусы (3 типа), аденонассоциированные вирусы, вирусы простого герпеса и др.

Таблица 1

#### **Этиология основных клинических проявлений поражения верхних дыхательных путей у детей**

Вирусы	Клинические формы	
	основные	прочие
Гриппа	Ринофарингит; круп с лихорадкой	Бронхит, пневмония, синдром Рея
Парагриппа	Ринофарингит, круп	Субфебрильные проявления
Респираторно синцитиальный (PC)-вирус	Ринофарингит с лихорадкой, у старших детей — афебрильный	Бронхит; пневмония; у старших детей — обострение бронхиальной астмы
Аденовирусы	Ринофарингит; ринофарингит с лихорадкой; у старших детей — афебрильный фарингит с налетами; фарингоконъюнктивит; лихорадка	Бронхит, пневмония, бронхиолит
Вирусы ЕCHO	Ринофарингит у грудных детей	ЕCHO-экзантемы
Риновирусы	Ринофарингит; круп с лихорадкой или без нее	Бронхиолит у грудных детей
Коксаки	Фарингит без налетов, герпес-ангина	Экзантемы, поражения ЦНС, миокардит, гепатит, эпидемическая миалгия
Коронавирусы	Ринофарингит, чаще — у детей старше года	Мало изучены
Микоплазмы	Ринофарингит, ринит, тонзиллит без налетов	Бронхиолит, пневмония

По данным литературы около 15% всех случаев течения гриппа и ОРВИ сопровождаются осложнениями со стороны различных органов и систем организма. Осложнения при ОРВИ могут возникнуть на любом сроке заболевания и бывают обусловлены как непосредственным воздействием возбудителя, так и присоединением бактериальной микрофлоры. Но в большинстве случаев осложнения встречаются на

5-7 сутки заболевания. Условно осложнения, встречающиеся при ОРВИ, можно разделить на две основные группы: специфические (5-12%) и неспецифические (около 90%). Первые связаны с непосредственным воздействием вируса на различные органы и системы, что определяется индивидуальными характеристиками вируса, например нейротоксикоз, синдром Гийена – Барре, сегментарный отек легкого при гриппе, фебрильные судороги. Неспецифические осложнения связаны с активацией условно-патогенной микрофлоры: отит, синусит, лимфаденит.

К факторам, предрасполагающим к возникновению среднего отита, относят: искусственное вскармливание, кормление из бутылочки (затекание смеси в евстахиевые трубы), сухость и повышение комнатной температуры в помещении более 22 °C. Курение матери повышает риск развития острого среднего отита в 2 раза у детей первых двух лет жизни.

**Острый средний отит** представляет собой острое воспаление слизистой оболочки воздухоносных полостей среднего уха.

Значение этого заболевания определяется тем, что в детской практике острый средний отит составляет 15% случаев от общего количества больных оториноларингологического профиля, находящихся как на амбулаторном, так и стационарном лечении. При этом острый средний отит может привести к стойкому снижению слуха. Было показано (Ю.В. Митин, Я.Ю. Гомза, 2000, 2003), что 12% больных, которые перенесли острый средний отит, в дальнейшем страдают сенсоневральной тугоухостью. Также средний отит может привести к развитию отогенных внутричерепных осложнений (менингиту, тромбозу мозговых синусов, абсцессу больших полушарий мозга и мозжечка) и отогенному сепсису.

Непосредственной причиной воспалительного процесса в среднем ухе являются разные виды патогенной вирусной и бактериальной микрофлоры. Что касается вирусов, то это, в первую очередь, респираторные вирусы (вирусы гриппа, парагриппа, адено-вирусная инфекция). Чаще всего сначала возникает вирусное катаральное или геморрагическое воспаление, к которому затем присоединяется бактериальная флора, и процесс становится гнойным. Самые частые возбудители острого гнойного среднего отита — это *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* и некоторыми другие (рис.1) (Mandel et al., 1995).



Рис.1. Частота выделения патогенов при остром среднем отите (Mandel et al., 1995)

**Критерии диагностики.** Для постановки диагноза острого среднего отита необходимы нижеприведенные признаки, которые имеют различную чувствительность и специфичность (табл. 2):

- Клинические признаки:
- Боль в ухе (оталгия);
- Чувство заложенности уха;
- Шум в ухе и возможно снижение слуха;
- Повышение температура тела до 38–39°C и выше (сохраняется, как правило, до появления перфорации барабанной перепонки);
- Ухудшение самочувствия больного: общая слабость, плохой сон и аппетит;
- Боль в ухе резко усиливается при нажатии на козелок (гримаса боли);
- Гемограмма (нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, значительно ускорено СОЭ);
- Отоскопия (гиперемия, выбухание барабанной перепонки, оторея).

**Лечение.** При остром среднем отите у ребенка должен быть домашний режим, а при высокой температуре — постельный. Тяжелое общее состояние является показанием к госпитализации. Диета должна быть легко усваиваемой, витаминизированной.

Этиотропное лечение включает назначение антибактериальных препаратов. Однако частота применения антибиотиков у детей, больных острым средним отитом значительно варьирует: от 56% больных в Нидерландах до 95% пациентов в США, Канаде и Австралии (Venekamp et al., 2013).

В настоящее время достаточно четко сформулированы три условия эффективности антибиотиков при остром среднем отите: чувствительность возбудителя к антибиотику; концентрация антибиотика в жидкости среднего уха и сыворотке крови выше МПК для данного возбудителя; сохранение концентрации в сыворотке крови выше МПК в течение 40-50% времени между приемами препарата, что обеспечивает 80-85% эффективность (Klein, 1993; McCarty et al., 1993).

В клиническом руководстве, подготовленном Американской академии педиатрии в 2013 году, подтверждено, что все дети в возрасте до 6 месяцев независимо от клинических проявлений острого среднего отита должны получать антибиотики (табл. 3). Кроме того, назначения антибиотиков требуют дети старше 6 месяцев с признаками острого среднего отита и отореей или тяжелыми симптомами в виде выраженной интоксикации, стойкой оталгии и гипертермии выше 39°C продолжительностью более 48 ч (табл. 2) (Liberthal et al., 2013).

Таблица 2

**Критерии Американской академии педиатрии для назначения лечения острого среднего отита (ОСО) (Liberthal et al., 2013)**

Возраст	ОСО с отореей		ОСО без отореи		ОСО с тяжелыми симптомами	
	Односторон- ний	Двусторон- ний	Односторон- ний	Двусторон- ний	Односторон- ний	Двусторон- ний
0-6 мес.	Антибиотики	Антибиотики	Антибиотики	Антибиотики	Антибиотики	Антибиотики
6 мес. - 2 года	Антибиотики	Антибиотики	Антибиотики или наблюдение	Антибиотики	Антибиотики	Антибиотики
>2 лет	Антибиотики	Антибиотики	Антибиотики или наблюдение	Антибиотики или наблюдение	Антибиотики	Антибиотики

Среди антибиотиков при остром среднем отите препаратом первой линии является амоксициллин, который назначают перорально в высокой дозе (80–90 мг/кг в сутки, максимально 1 г, в 2 приема) (Liberthal et al., 2013; Dickson, 2014). Некоторые авторы (Harmes et al., 2013) рекомендуют назначать амоксициллин с учетом возраста: детям до 4 лет используют амоксициллин в суточной дозе 80 мг/кг, а детям старше 4 лет – 40–60 мг/кг в сутки. Однако, если в течение 30 дней, предшествовавших назначению, ребенок получал амоксицилли или у него был конъюнктивит, то назначают перорально высокие дозы амоксициллина клавуланата (90 мг/кг в сутки по амоксициллину, максимально 3 г, или 6,4 мг/кг в сутки по клавуланату [отношение амоксициллин: клавуланат 14:1] в 2 приема).

Для антбактериальной терапии острого среднего отита достаточно часто назначают цефалоспорины. Кроме того, если у ребенка наблюдается аллергия на пенициллин, то при остром среднем отите рекомендуется назначать цефалоспорины. При этом авторы рекомендуют использовать цефпидоксим, цефдинир, цефуроксим или цефтриаксон (табл. 3). Указанные препараты относительно одинаково эффективны в отношении *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.

Таблица 3

**Рекомендации по применению антибиотиков у детей, больных острым средним отитом (Liberthal et al., 2013; с дополнениями)**

Инициальная или отсроченная антибиотикотерапия		Антибиотикотерапия через 48–72 ч при недостаточной инициальной терапии	
Первая линия	Альтернативное лечение	Первая линия	Альтернативное лечение
Амоксициллин (дети <4 лет – 80 мг/кг в сутки; >4 лет – 40–60 мг/кг в сутки [максимум 1 г] в 2 приема per os) в течение 5–7 дней (иногда до 10 дней)	Цефпидоксим (10 мг/кг в сутки [максимум 400 мг] в 2 приема per os) в течение 5–10 дней	Амоксициллин клавуланат (90 мг/кг в сутки по амоксициллину, с 6,4 мг/кг в сутки по клавуланату [отношение амоксициллин: клавуланат 14:1] в 2 приема)	Цефтриаксон (3 дня), Клиндамицин (30–40 мг/кг в сутки в 3 приема) в течение 5–7 дней, с или без цефалоспоринов III генерации
или	Цефуроксим (30 мг/кг в сутки [максимум 1 г] в 2 приема per os) в течение 5–10 дней	или	Недостаточность другого антибиотика
Амоксициллин клавуланат (80–90 мг/кг в сутки по амоксициллину [максимум 3 г], с 6,4 мг/кг в сутки по клавуланату [отношение амоксициллин: клавуланат 14:1] в 2 приема per os) в течение 5–10 дней	Цефдинир (14 мг/кг в сутки [максимум 800 мг] в один или 2 приема per os) в течение 5–10 дней	Цефтриаксон (50–75 мг/кг в сутки в/м или в/в в течение 3 дней)	Клиндамицин (30–40 мг/кг в сутки в 3 приема) плюс цефалоспорины III генерации
	Цефтриаксон (50–75 мг/кг в сутки [максимум 1 г] в/м или в/в) в течение 1–3 дней		Тимпеноцентез Консультация специалиста

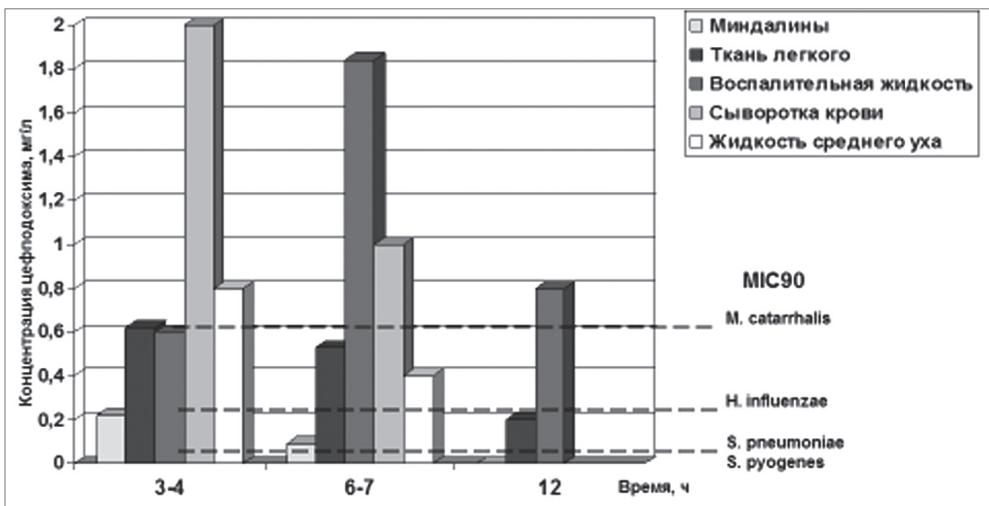
**Примечание:** в/м – внутримышечно; в/в – внутривенно.

Одним из высокоэффективных препаратов, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, является цефподаоксима проксетил (цефодокс). Это полусинтетический антибиотик группы цефалоспоринов III поколения широкого спектра действия для приема внутрь. Препарат поступает внутрь в виде пролекарства, активация которого происходит после абсорбции в тонком кишечнике путем отщепления неактивной частицы, после чего образуется активный цефподаоксим. Благодаря этому уменьшается непосредственное влияние действующего вещества на микробиоценоз кишечника, что значительно снижает риск развития дисбиоза. Эффективная концентрация, превышающая минимальную подавляющую концентрацию для всех основных этиологически значимых патогенов, сохраняется в плазме крови в течение 12 ч, что позволяет принимать препарат 2 раза в сутки.

Цефодокс хорошо проникает в жидкость среднего уха, эффективно накапливается в легочной ткани (0,5-0,6 мг/кг, что составляет 70-80% от концентрации в плазме крови), слизистой оболочке бронхов (0,9 мг/кг), альвеолярных клетках (0,1-0,2 мг/кг), миндалинах, создавая в них концентрации, которые превышают МПК90 для большинства респираторных патогенов, что способствует реализации выраженного антибактериального эффекта (рис. 2) (Frampton et al., 1992).

Цефодокс оказывает бактерицидное действие на большинство видов микроорганизмов, включая продуцирующие  $\beta$ -лактамазу (пенициллиназу). Бактерицидное действие цефподаоксима обусловлено подавлением синтеза наружной мембранны бактерий. Он активен в отношении многих грамположительных, грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов.

Цефодокс успешно применяется у детей для лечения острого среднего отита (Л.И. Усеня, Е.П. Карпова, 2012). В результате проведенного лечения при применении цефодокса гноетечение из уха прекращалось на 3-й день приема препарата, отоскопическая картина полностью нормализовалась у всех обследованных больных острым гнойным средним отитом на 7-й день и при обострении мезотимпанита — на 6-й день. В эти же сроки происходило исчезновение ушного шума и восстановление слуха до исходного уровня (Ю.В. Митин, Я.Ю. Гомза, 2007).



**Рис. 2. Концентрация цефподаоксима в сыворотке крови и разных тканях и MIC90 основных респираторных патогенов (Frampton et al., 1992)**

Недавно был опубликован мета-анализ оценки эффективности применения антибиотиков при остром среднем отите у детей (Venekamp et al., 2013). Одним показателем эффективности авторы избрали число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного эффекта или предотвратить определенный неблагоприятный исход у одного больного (ЧБНЛ). Анализ проведенных 12 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые включали 3317 больных, показал, что лечение антибиотиками приводило к статистически значимому снижению числа детей с острым средним отитом, у которых отмечалась оталгия на 2–7-е сутки заболевания, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Но так как большинство детей (82%) выздоравливают спонтанно, то около 20 детей должны быть пролечены, чтобы предотвратить оталгию у одного страдающего от боли в ушах на 2–7 сутки заболевания. Кроме того, лечение антибиотиками приводит к статистически значимому снижению перфорации барабанной перепонки (ЧБНЛ =33) и к развитию отита в контралатеральном ухе (ЧБНЛ=11) (Venekamp et al., 2013). По мнению авторов, эти преимущества должны быть взвешены против возможных недостатков: на каждые 14 детей, получавших антибиотики, один ребенок испытал негативное событие (например, рвота, диарея или сыпь), которые не произошли бы, если бы антибиотики не были назначены (Venekamp et al., 2013). Кроме того, Venekamp et al. (2013) считают, что назначение антибиотиков представляется наиболее полезным в детях в возрасте до двух лет с двусторонним острым средним отитом или отитом с отореей. Для большинства других детей с легкой формой заболевания оправданным представляется наблюдение.

В последние годы появились сообщения об участии *Chlamydia pneumoniae* и ряда вирусов в этиологии отитов, однако являются ли они самостоятельными возбудителями или нет — достоверно неизвестно (Roblin et al., 1994; Bauernfeind et al., 1995). Около 20-30% штаммов *H. influenzae* и до 75% *Moraxella catarrhalis* устойчивы к пенициллину. Указанные микроорганизмы входят в спектр антибактериальной активности кларитромицина, что обусловило назначение данного антибиотика при этом заболевании (Welsh et al., 1996; Hardy et al., 2003).

Если при остром среднем отите принято решение о назначении антибиотика, препаратом выбора является кларитромицин.

В обзорной работе Н.В. Белобородовой и С.М. Белобородова (1999) приводятся данные многоцентровых исследований по применению суспензии кларитромицина, которая оказалась высокоэффективной при лечении острого среднего отита у детей. В исследовании немецких коллег с участием 102 детей на 5-й день терапии кларитромицином клиническое излечение было достигнуто у 99% детей. Нежелательные явления наблюдались у 3% пациентов. В исследовании коллег из Испании по изучению эффективности кларитромицина при респираторных инфекциях участвовали 310 детей с острым средним отитом. Препарат показал свою эффективность у 96,1% детей.

В сравнительных исследованиях кларитромицин доказал эквивалентность к амоксициллину, амоксициллин-claveуланату и цефаклору для лечения острого среднего отита у детей (McCarty et al., 1993; Quinn et al., 2003). В частности, примененный в виде суспензии в дозе 7,5 мг/кг 2 раза в день, он показал хорошую эффективность при этой инфекции у детей различного возраста (от нескольких месяцев и старше). В сравнительных исследованиях было показано, что клиническая эффективность кларитромицина (7,5 мг/кг, максимум 500 мг, два раза в день) при лечении остро-

го среднего отита у детей была сопоставима с цефаклором (20 мг/кг 2 раза в день) и амоксициллином (20 мг/кг 2 раза) при 7- или 10-дневном курсе лечения.

Кроме того, клинический эффект от применения кларитромицина не отличался от эффекта амоксициллина с клавулановой кислотой — 90 и 92% (McCarty et al., 1993). В целом, анализируя 10 работ, в которых приводятся данные по лечению кларитромицином в виде суспензии свыше 600 детей с острым средним отитом, можно сделать вывод, что клиническая эффективность колебалась от 87 до 100%.

Обычный курс лечения острого среднего отита составляет 10 дней. Оказалось, что короткий 5-дневный курс терапии кларитромицином не менее эффективен, но значительно более удобен для пациента. В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 138 детей показано, что назначение кларитромицина в течение 5 дней равно эффективно и безопасно, как и 10-дневный курс лечения. При сравнении кларитромицина и азитромицина, назначаемых в течение 5 дней, оба препарата были равно эффективны (99%) при лечении детей со средним отитом. Не различались они и по частоте вызываемых ими нежелательных явлений (Н.В. Белобородова, С.М. Белобородов, 1999).

Оптимальная продолжительность терапии для пациентов с острым средним отитом до настоящего не определена. Наиболее часто используется 10-дневный курс антибактериальной терапии, который соответствует продолжительности лечения стрептококкового фарингитонзиллита. В нескольких исследованиях было проведено сравнение стандартный 10-дневной антибактериальной терапии и более коротких курсов для детей в возрасте до 2 лет (Hoberman et al., 1997; Cohen et al., 1998; Pessey et al., 1999; Cohen et al., 2000; Pichichero et al., 2001; Kozyrskyj et al., 2010). Таким образом, для детей в возрасте до 2 лет и детей с тяжелыми симптомами рекомендуется стандартный 10-дневный курс антибиотикотерапии. В то же время 7-дневный курс перорального антибиотика, кажется, одинаково эффективным у детей от 2 до 5 лет с легкой или умеренной тяжестью острого среднего отита. Для детей от 6 лет и старше с легкими и умеренными симптомами адекватным антибактериальным лечением является 5-7-дневный курс (Dickson, 2014).

Местно в ухо при неперфоративном отите (составляет около 94% всех случаев заболевания) рекомендуют назначать 0,3% раствор ципрофлоксацина с 0,1% дексаметазона (4 капли дважды в сутки в течение 7 дней) или раствор офлоксацина (5 капель дважды в сутки в течение 10 дней), а также 3% борный спирт, отинум, отипакс и др.

Патогенетическая терапия включает назначение сосудосуживающих капель в нос, чтобы улучшить дренажную функцию слуховой трубы.

**Острый синусит** — воспаление околоносовых пазух, развивающееся как осложнение вирусных инфекций верхних дыхательных путей или бактериальное воспаление, которое разрешается спонтанно или в результате лечения менее чем за 30 дней.

Синусит относится к числу наиболее распространенных заболеваний у детей. Острый синусит является наиболее частым осложнением острой респираторной вирусной инфекции. В частности, при ОРВИ околоносовые пазухи поражаются почти в 90% случаев и с одинаковой частотой встречается у детей во всех возрастных группах (DeMuri, Wald, 2012).

**Этиология и патогенез.** Развитие и течение синусита протекает в несколько этапов (рис. 3). Ранняя фаза, как правило, имеет вирусное происхождение (в основном риновирусы, аденонырусы, вирусы гриппа и парагриппа) и длится до 10 дней, а затем у 99% пациентов наступает полное

выздоровление (Sande, Gwaltney, 2004). У небольшого количества пациентов, может возникнуть вторичный острый бактериальный процесс, вызванный, как правило, аэробными бактериями (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*). При этом, если разрешения не происходит, с течением времени анаэробные бактерии из флоры рогоглотки могут стать преобладающими (рис. 3) (Brook et al., 1996; Brook, 2013). Механизмы, с помощью которых вирусы предрасполагают к развитию бактериального синусита могут включать вирусно-бактериальную синергию, индукцию местного воспаление, которое может блокировать отверстия пазух, а также увеличение прикрепления бактерий к эпителиальным клеткам, и нарушение местной иммунной защиты (Brook, 2013).



**Рис. 3. Хронология взаимодействия вирусов и бактерий в развитии синусита (Brook, 2013)**

Таким образом, острый синусит, как правило, негнойный, является осложнением респираторно-вирусной инфекции, в этиологии которой основную роль играют риновирусы, адено-вирусы, вирусы гриппа и парагриппа. Приблизительно в 5–10% их роль в этиологии и патогенезе синусита является основной. Кроме того, в развитии острого синусита основную роль играют *Streptococcus pneumoniae* и бескаспульные (нетипируемые) формы *Haemophilus influenzae*, реже – *Moraxella catarrhalis*. Многочисленными исследованиями показано, основными бактериальными патогенами при остром бактериальном синусите являются *Streptococcus pneumoniae* примерно у 30% детей, а также нетипируемые *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* примерно по 20%. В остальных детях (25–30%) аспирацыи являются стерильными (Wald et al., 2013). В ряде случаев удается идентифицировать *Streptococcus pyogenes* (10–15%), *Staphylococcus aureus* (6–8%), анаэроны (*Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* и др.), особенно при хронической форме заболевания (12–93%), а у больных, получавших антибиотики, можно выявить устойчивые формы этих возбудителей (Brook, 2010).

**Критерии диагностики.** Клиническое течение и симптомы острых синуситов весьма схожи. Обычно на фоне выздоровления от ОРВИ или гриппа снова появляется температурная реакция, слабость, ухудшается самочувствие, нарастают явления интоксикации, появляется, особенно часто у детей раннего возраста, реактивный отек глаз и щек, обильные гнойные выделения из носа, боль в области пазух. Если отток затруднен, могут наблюдаться односторонняя зубная боль, ощущение давления в области глаза. Головная боль часто без определенной локализации. Одновременно появляются заложенность носа, слизистые или гнойные выделения и в связи с этим — респираторная гипоксия. Значительное набухание слизистой оболочки полости носа приводит к нарушению проходимости слезоносового канала и появлению слезотечения. Следует также отметить, что в раннем детском возрасте все симптомы синуита могут быть выражены слабо.

Острый гнойный синусит возникает чаще у детей раннего возраста, развивается бурно, протекает с отеком и покраснением мягких тканей лица, болезненностью, фебрильной температурой, токсикозом.

Клинический диагноз острого синусита у детей основан на основных симптомах заболевания, которые представлены в табл. 4. Согласно разработанных критериев, диагноз синусита устанавливают при наличии не менее 2 больших или 1 большого и  $\geq 2$  малых признаков (Meltzer et al., 2004).

Таблица 4

**Основные признаки острого синусита у детей (Brook, 2013)**

Большие признаки	Малые признаки
Гнойные выделения из передних носовых ходов	Головная боль
Гнойные или бесцветные выделения из задних носовых ходов	Боль в ухе (при надавливании или спонтанно)
Заложенность носа или обструкция	Галитоз
Отечность лица	Зубная боль
Лицевая боль (при надавливании)	Кашель
Гипоосмия или аносмия	Лихорадка (при субостром или хроническом синусите)
Лихорадка (только при остром синусите)	Слабость

При различной локализации синуситов отмечается и ряд особенностей. Так, для этmoidита характерны симптомы, связанные с вовлечением в процесс медиальной стенки орбиты. Довольно быстро появляются и прогрессируют глазничные симптомы, при передней риноскопии отмечается пролабирование латеральной стенки полости носа.

При остром гайморите, который чаще всего сочетается с остеомиелитом, появляется болезненность при надавливании в области клыковой ямки, невралгическая боль с иррадиацией в щеку, глазницу.

Для острого фронтита характерно резкое снижение обоняния, интенсивная боль в надбровной области, слезотечение.

Острый сphenоидит встречается в основном в старшем возрасте и сопровождается резкой головной болью в затылке, иногда в глазницах, снижением обоняния. Гной обычно стекает по задней

стенке глотки, часто вызывая кашель. Таким образом, клиническое течение острых синуситов довольно вариабельно и зависит от многих факторов.

При анализе клинической картины острого синусита очень важно определить степень тяжести. В настоящее время различают нетяжелый и тяжелый острый бактериальный синусит (Brook, 2010). Основные признаки тяжести острого бактериального синусита представлены в табл. 5.

Таблица 5

**Основные признаки тяжести острого бактериального синусита (Brook, 2010)**

Нетяжелый	Тяжелый
Ринорея	Гнойная (цветная, непрозрачная) ринорея
Заложенность носа	Заложенность носа
Кашель	Лицевая боль или головная боль
Головная боль, лицевая боль, раздражительность (переменная)	Периорбитальный отек (переменный)
Незначительная лихорадка или отсутствие лихорадки	Высокая лихорадка (температура тела $\geq 39^{\circ}\text{C}$ )

Синуситы опасны своими осложнениями. Околоносовые пазухи тонкими стенками окружают орбиту со всех сторон. Такая топография, а также общность сосудистой системы предрасполагают и к распространению воспалительного процесса на глаз. Орбитальные синусогенные осложнения можно классифицировать следующим образом: остеопериостит глазницы, субperiостальный абсцесс, абсцесс века, ретробульбарный абсцесс, флегмона, тромбоз вен клетчатки глазницы.

Синусогенные внутричерепные осложнения у детей встречаются гораздо реже и связаны с топографией лобной пазухи, задняя стенка которой прилежит к лобной доле мозга.

Особо следует остановиться на таком тяжелом заболевании, как остеомиелит верхней челюсти. Развивается он у новорожденных, часто через инфицированный сосок матери, загрязненные игрушки. Последовательно возникает гингивит, затем в процесс вовлекается зубной зачаток и верхнечелюстная кость. В альвеолярном отростке образуются секвестры и fistулы. Быстро развивается односторонняя инфильтрация тканей лица, закрывание глаз, припухлость век, хемоз. Заболевание дифференцируют от дакриоцистита, рожистого воспаления, эндофталмита. Остеомиелит верхней челюсти опасен возможным развитием септицемии.

**Лечение.** Поскольку острый синусит является инфекционным заболеванием, естественно, что внимание врачей прежде всего обращено на антибиотикотерапию. Однако воспалительный процесс в околоносовых пазухах протекает в необычных условиях замкнутой полости, нарушенного дренажа, ухудшения функции мерцательного эпителия, аэрации пазух. Все это, к сожалению, в большинстве случаев педиатры не учитывают.

Поэтому прежде всего остановимся на местном лечении, которое преимущественно обеспечивает положительный эффект и без употребления антибиотиков.

Первостепенной задачей является улучшение дренажа из пазух, что достигается применением сосудосуживающих препаратов — деконгестантов. Они устраняют отек слизистой оболочки носа, улучшая отток через естественные отверстия. На сегодня имеется довольно широкий выбор сосудосуживающих средств, несколько отличающихся по механизму действия. Основные из них широко известны: нафазо-

лин, ксилометазолин, оксиметазолин в детских дозах. Принципиального отличия в купировании симптомов синусита они не имеют. Предпочтительнее использовать аэрозольные формы, так как спрей равномерно распределяется по слизистой оболочке носа, что создает более длительный и выраженный терапевтический эффект. В стадии выраженной ринореи, особенно при гнойном характере отделяемого, не стоит использовать антиконгестанты на масляной основе, так как они несколько снижают функцию ресниччатого эпителия, ухудшая отток содергимого пазухи в носовую полость. Важное значение имеет и техника введения лекарства в полость носа. Голова ребенка должна быть слегка запрокинута и повернута в большую сторону. Если препарат вводят врач под контролем риноскопии — лучше просто смазать сосудосуживающим средством область среднего носового хода — полуулунную щель.

Пункцию верхнечелюстной пазухи применяют не только с диагностической (получение возможности исследования содергимого), но и с лечебной целью. Целесообразно введение в пазухи муколитиков, одним из которых является флуимуцил-антибиотик (М-ацетилцистеин + тиамфеникологлицинат).

Широкое распространение при острых синуситах получило использование циннабасина (Т.И. Гаращенко, 2002), который является комплексным гомеопатическим препаратом (Немецкий Гомеопатический Союз – DHU) и содержит в своем составе средства, влияющие на патогенез синусита и топически покрывающие большинство основных звеньев этого процесса по локализации воспаления в околоносовых пазухах (фронтит, этмоидит и т.д.). В циннабасине одновременно собраны пять препаратов, известных в гомеопатической фармакопее – *Materia Medica*, как активно воздействующие на течение воспаления в околоносовых пазухах. Исходя из принципа гомеопатии о том, что «подобное лечится подобным», в препарате циннабасин в каждом из его составляющих в т.ч. гомеопатическом патогенезе можно найти клиническую картину, характерную не только для той или иной стадии воспаления, но и преимущественного поражения отдельных околоносовых синусов. Так, *Cinnabaris* (киноварь, красный сульфат) описывает типичную клинику фронтита с сильной головной болью в области внутреннего угла глаза (этмоидит), применяется при вязкой слизи с неприятным запахом, стекающей от хоан в глотку, вызывающей неприятный вкус во рту. *Hydrastis* (гидрастис канадский) эффективен при подостром насморке с тягучим секретом, с болью в супраорбитальной области (фронтит, периостит лобной пазухи) и верхней челюсти. Изменяет реологические свойства тягучей, вязкой, с прожилками крови слизи. Применяется также при озене, может воздействовать на тройничный нерв. Препарат активен у астеников, гипотрофиков. *Kalium bichromicum* применяется при остром рините с водянистыми выделениями и ощущением сухости, заложенности и давления в области корня носа (1-я стадия воспаления). Заложенность быстро переходит в стадию желебобразной, вязкой, тягучей, трудноотделяемой слизи (2-я стадия воспаления) с образованием корок, вплоть до язв, что характеризует альтеративное воспаление. Характерна боль в области лба и верхней челюсти, четко локализованная, улучшение наступает от тепла и паровой ванны. *Echinacea* обладает выраженным иммуностимулирующим эффектом при хронических рецидивирующих инфекциях. *Barium chloratum* (*muriaticum*) эффективен при повышенной чувствительности к холodu, уплотнении регионарных лимфоузлов, ощущении тумана и тяжести в голове, паутины на лице, нагноении миндалин, обложенном языке, охрипшем голосе, кашле, чихании по ночам, «насыхании» корок в носу, носовых кровотечениях. Воздействует в трех направлениях: на вегетативную нервную систему, ретикулоэндотелиальную и иммунную.

По данным Т.И. Гаращенко (2002), препарат циннабасин показал свою эффективность в комплексном лечении больных как с острыми, так и хроническими синуситами. Пролонгированная терапия острого синусита комплексным гомеопатическим препаратом Циннабасин (до 28 дней) уменьшает вероятность рецидива и перехода заболевания в латентное течение.

Основная цель антибиотикотерапии острого синусита — это эрадикация инфекции и восстановление стерильности пораженного синуса. Важным является вопрос о том, когда надо начинать антибактериальную терапию. В первые дни заболевания на основании клинической картины бывает трудно различить ОРВИ, для лечения которых не требуется назначение антибиотиков, и острый бактериальный синусит, в лечении которого они играют главную роль.

Считается, что признаками синусита, нуждающегося в антибактериальном лечении, являются:

- нарушение носового дыхания, слизисто-гнойное отделяемое в течение 10-14 дней после начала ОРВИ;
- сохранение рентгенологических (или ультразвуковых) изменений в пазухах в эти сроки;
- боли или чувство давления в области пазух;
- сохранение лихорадки, не имеющей видимых причин.

Для установления конкретного возбудителя и его чувствительности требуется пункция пораженного синуса с последующим микробиологическим исследованием полученного материала. Назначение препарата в каждом конкретном случае происходит эмпирически, на основании данных об основных возбудителях и их чувствительности к антибиотикам в регионе.

Основные принципы выбора антибиотика для лечения острого синусита следующие:

- нарушение активность против основных возбудителей (в первую очередь против *S. pneumoniae* и *H. influenzae*);
- способность преодолевать резистентность этих возбудителей к антибиотику, если она распространена в данном регионе или популяции;
- хорошее проникновение в слизистую оболочку синусов с достижением концентрации выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) для данного возбудителя;
- сохранение концентрации в сыворотке крови выше МПК в течение 40-50% времени между приемами препарата.

Рекомендации по инициальному использованию антибиотиков при остром бактериальном синусите представлены в табл. 6.

Таблица 6

**Рекомендации по инициальному использованию антибиотиков при остром бактериальном синусите (Wald et al., 2013)**

Клинические группы больных	Тяжелый ОБС <sup>a</sup>	Ухудшение ОБС <sup>b</sup>	Персистирующий ОБС <sup>c</sup>
Неосложненный ОБС без сопутствующих заболеваний	АБТ	АБТ	АБТ или наблюдение в течение 3 дней
ОБС с орбитальными и внутричерепными осложнениями	АБТ	АБТ	АБТ
ОБС с сопутствующим острым средним отитом, пневмонией, аденитом или стрептококковым фарингитом	АБТ	АБТ	АБТ

**Примечание:** ОБС – острый бактериальный синусит; АБТ – антибиотикотерапия.

<sup>a</sup>Определяется как температура  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  и гнойные (обильные, цветные и непрозрачные) выделения из носа в течение не менее 3 дней подряд.

*b* Определяется как выделения из носа или появление в дневное время кашля с внезапным ухудшением симптомов (проявляется впервые выявленного лихорадки  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  или существенное увеличение выделения из носа, кашель), после кратковременного улучшения.

*c* Определяется как выделения из носа (любого качества), кашель в дневное время (который может быть более выраженным ночью) длящийся  $>10$  дней без улучшения.

Учитывая все вышеизложенное, препаратором выбора для лечения острого синусита должны быть пероральные пенициллины и цефалоспорины II–III поколения (табл. 7). Достаточно высокой эффективностью при лечении острого синусита обладают цефалоспорины II (цефуроксим-аксетил, цефаклор) и III (цефподоксима проксетил (цефодокс), цефтриаксон, цефаперазон и др.) поколений.

Таблица 7

### Антибактериальные препараты для лечения синусита у детей

Препараты	Дозы
<b>Пероральные</b>	
Амоксициллин	40-90 мг/кг/сутки в 2 приема
Амоксициллин- клавуланат	90 мг/кг/сутки (амоксициллин) в 2 приема
Цефподоксим проксетил (цефодокс)	10 мг/кг/сутки в 2 приема
Цефиксим	8 мг/кг/сутки однократно
Цефуроксим аксетеил	30 мг/кг/сутки в 2 приема
Кларитромицин (клацид)	7,5 мг/кг/сутки в 2 приема
Доксициклин	2,2 мг/кг/сутки однократно
Левофлоксацин	16 мг/кг/сутки каждые 12 часов
<b>Парентеральные</b>	
Цефотаксим	150-200 мг/кг/сутки каждые 6-8 часов
Цефтриаксон	50-100 мг/кг/сутки каждые 12-24 часов
Клиндамицин	20-40 мг/кг/сутки каждые 8 часов
Ванкомицин	40-60 мг/кг/сутки каждые 6-8 часов

Макролиды в настоящее время рассматриваются как антибиотики второго ряда, и в основном их используют при аллергии к  $\beta$ -лактамам. Из макролидов при остром синусите оправдано применение кларитромицина, хотя эрадикация пневмококка и гемофильной палочки при его использовании ниже, чем при употреблении вышеуказанных препаратов (В.Г. Майданник, 2014). Кларитромицин зарегистрирован в Украине под торговой маркой клацид (фирма "Abbott SpA", Италия).

По мнению Н.В. Белобородовой и С.М. Белобородова (1999), кларитромицин высокоактивен против основных возбудителей синуситов у детей и превосходит эритромицин по активности против гемофильной палочки. Кларитромицин хорошо проникает в слизистую оболочку придаточных пазух носа и накапливается там в концентрациях, превышающих сывороточные и мини-

мальные подавляющие концентрации для возбудителей синусита. По данным многоцентрового европейского исследования с участием 310 детей, страдающих острым синуситом, и 15 детей с ринитом, эффективность кларитромицина при синусите составила 97,3%, а при рините — 93,8%. Контролируемых сравнительных исследований эффективности кларитромицина при синуситах у детей не проводилось. Но на основании многоцентровых слепых рандомизированных сравнительных исследований, проведенных с участием взрослых с этой патологией, можно утверждать, что кларитромицин сопоставим по эффективности с амоксициллином, азитромицином и фторхинолонами.

Для лечения острого синусита, кларитромицин имел эффективность, эквивалентную к цефуроксиму аксетилу, левофлоксацину или ципрофлоксацину. Дозировка один раз в день формы пролонгированного действия кларитромицина была сравнима с амоксициллином/claveulanatom в лечении острого гайморита (В.Г. Майданник, 2012; Zuckerman et al., 2011).

Во многом это связано со способностью кларитромицина нормализовать свойства назальной слизи и улучшать отток из синусов. Указанное свойство клацида реализуется за счет способности препарата достоверно снижать маркеры воспаления слизистой оболочки синуса, включая IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , а также уменьшать индекс отечности у пациентов с хроническим синуситом (В.Г. Майданник, 2014; Zuckerman et al., 2011).

Антибактериальный эффект кларитромицина и его 14-гидроксиметаболита, как и других макролидов, обусловлен связыванием с 50S субъединицей рибосомы внутри бактериальной клетки. Это приводит к угнетению синтеза белка. Проникновение антибиотика внутрь клеток обеспечивает кларитромицину преимущество при лечении инфекций, вызванных микроорганизмами, размножающимися внутри клеток хозяина — хламидиями, легионеллой, токсоплазмой. Кларитромицин активно накапливается в полиморфноядерных лейкоцитах, лимфоцитах и макрофагах. Допускается усиление кларитромицином активности киллерных Т-клеток. Кларитромицин является мощным ингибитором повторного роста бактерий, а наличие 14-гидроксиметаболита усиливает этот так называемый постантбиотический эффект (Л.Г. Петрова, 2012; В.Г. Майданник, 2014; Zuckerman et al., 2011).

Кларитромицин и 14-гидроксикларитромицин проявляют активность в отношении стрептококков групп A, B, C (частично) и G; их активность сравнима с другими макролидами. В отношении штаммов *S.pneumoniae* 14-гидроксикларитромицин активнее кларитромицина. Комбинация кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина более активна, чем эритромицин, в отношении большинства стрептококков. Энтерококки обычно резистентны к макролидам, но чувствительные к эритромицину штаммы проявляют чувствительность к кларитромицину, причем более высокую, чем к эритромицину и другим макролидам. Чувствительные к метициллину штаммы *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков чувствительны к кларитромицину и эритромицину, а метициллинрезистентные штаммы — устойчивы к обоим препаратам. Семейство Enterobacteriaceae и неферментирующие грамотрицательные бактерии резистентны к кларитромицину. Штаммы *H. influenzae* в целом резистентны к кларитромицину и эритромицину, но в 3 раза чувствительнее к 14-гидроксикларитромицину. Кларитромицин и эритромицин мало активны в отношении *H. parainfluenzae*. Активность кларитромицина в отношении обоих видов микробов не зависела от продукции ими  $\beta$ -лактамаз. *Bordetella pertussis* обладает высокой чувствительностью к кларитромицину; более низкая чувствительность к кларитромицину выявлена у *Bordetella parapertussis*. Высокой чувствительностью к

кларитромицину обладают штаммы *Borrelia burgdorferi*: МПК50 колебалась от 0,007 до 0,03 мг/л и ниже. *Moraxella catarrhalis*, включая штаммы, производящие  $\beta$ -лактамазу, чувствительна к кларитромицину и 14-гидроксикларитромицину. Отмечается высокая активность кларитромицина в отношении клинических штаммов *Chlamydia trachomatis* (МПК90=0,008 мг/л). Активность кларитромицина в отношении *Chlamydia pneumoniae* (0,007 мг/л) превышает активность эритромицина (0,06 мг/л) и других макролидов. Высокая активность кларитромицина выявлена в отношении *Mycoplasma pneumoniae* (МПК90 от 0,031 мг/л и ниже — до 0,5 мг/л).

Кларитромицин в высоких концентрациях обнаруживается в различных тканях и жидкостях организма (слюна, мокрота, выделения из среднего уха, слизистая оболочка бронхов, бронхиальный секрет, слизистая оболочка носа, миндалины, легочная ткань, ткань предстательной железы и другие), они во многих случаях превышают сывороточные. Как видно из табл. 8, максимальная концентрация кларитромицина была выше в слюне и коже по сравнению с таковой в плазме почти в 2 раза, в миндалинах и слизистой оболочке носа — почти в 4 раза, в легких — в 6 раз.

Таблица 8

**Концентрации кларитромицина в плазме, тканях и тканевой жидкости (при приеме внутрь)**

Ткань/жидкость	Доза	Наибольшее значение в ткани или жидкости, мг/л	Наибольшее значение в плазме, мг/л	Коэффициент ткань/плазма	Литература
Легкие	500 мг в день, 3 дня	17,47	2,8	6,2	Fraschini et al., 1991
Слизистая оболочка носа	250 мг в день, 3 дня	8,32	2,18	3,8	Fraschini et al., 1991
Миндалины	250 мг в день, 3 дня	6,74	1,8	3,7	Fraschini et al., 1991
Слюна	400 мг в день	4,01	2,1	1,9	Mizushita, Hiratsuka, 1988
Кожа	200 мг в день	1,47	0,79	1,9	Ohta et al., 1988

Из группы тетрациклинов достаточную эффективность при лечении острого синусита сохраняет один доксициклин, но его можно применять только у взрослых и детей старше 8 лет.

В подавляющем большинстве случаев антибиотики следует назначать внутрь. Парентеральное введение в амбулаторной практике должно являться исключением. В условиях стационара при тяжелом течении заболевания или развитии осложнений начинать терапию следует с парентерального (желательно внутривенного) введения и затем, по мере улучшения состояния, переходить на пероральный прием (ступенчатая терапия).

Ступенчатая терапия предполагает двухэтапное применение антибактериальных препаратов: вначале парентеральное введение антибиотика и затем, при улучшении состояния, в возможно более короткие сроки (как правило, на 3–4-й день), переход на пероральный прием этого же или сходного по спектру активности препарата.

Единой точки зрения о продолжительности антибактериальной терапии при остром синусите нет. В различных источниках можно найти рекомендуемые курсы от 3 до 21 дней. Но большинство

экспертов считают, что при единственном эпизоде инфекции околоносовых синусов антибиотики должны назначаться в течение 7–10 дней.

Особо следует отметить необходимость назначения антибиотиков при среднетяжелых и тяжелых формах детям до 2 лет.

Эффективным препаратом для лечения острых синуситов является циннабсин. Улучшение симптоматики у 90% больных наблюдается через 1 неделя лечения, а спустя 4 недели значительное улучшение достигается у 95% больных.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что системная антибиотикотерапия при остром синусите должна непременно сочетаться с активным местным лечением, проводимым оториноларингологом.

**Острый фарингит** — воспаление слизистой оболочки глотки, часто сочетающееся с поражением слизистой оболочки носа (назофарингит) — наиболее частый синдром ОРИ, вызванных разными респираторными вирусами.

**Этиология и патогенез.** Среди бактериальных возбудителей острого фарингита наибольшее значение имеет β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) (в 15–30% случаев). Реже острый фарингит вызывают стрептококки группы С и G, *A. haemolyticum*, *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae* (дифтерия), анаэробы, редко — микоплазмы и хламидии. Причиной острого фарингита могут быть также аденоны, риновирус, коронавирус, вирусы гриппа и парагриппа, вирус Эпштейна — Барра, вирус Коксаки и др. Отличить вирусный фарингит от бактериального только по данным физикального исследования трудно, поэтому для диагностики важное значение имеют экспресс-методы выявления антитела БГСА и бактериологическое исследование.

**Критерии диагностики.** Характерны внезапное возникновение ощущения першения, сухости, жжения в глотке, появление болезненности при глотании пищи или слюны. Общее состояние обычно нарушается мало, температура может не повышаться, но для гриппозной инфекции характерны фебильная температура и токсикоз. Течение благоприятное, выздоровление наступает через 5–7 дней.

Оценка 0 или отрицательные значения показателей указывают на риск развития БГСА-тонзиллита от 1 до 2,5%, 1 балл - связан с риском от 5 до 10%, 2 балла - связаны с риском от 11 до 17%, 3 балла - связаны с риском от 28 до 35%, и 4 или более баллов связаны с риском от 51 до 53% (табл. 9) (McIsaac et al., 1998).

Таблица 9

**Шкала МакАйзека для оценки риска и диагностики БГСА-тонзиллита  
(McIsaac et al., 1998)**

Критерий	Оценка, баллы
Лихорадка ≥ 38°	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфузлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст:	
моложе 15 лет	1
15 – 45 лет	0
старше 45 лет	-1

Дифференциально-диагностические критерии стрептококковой инфекции группы А (GAS) и вирусного фарингита представлены в табл.10.

Таблица 10

**Дифференциальные особенности стрептококковой инфекции группы А (GAS) и вирусного фарингита (Langlois, Andreeae, 2011)**

Данные, указывающие на GAS-инфекцию	Данные, указывающие на вирусный фарингит
Боль в горле	Кашель
Дисфагия	Насморк
Лихорадка	Хриплый голос
Головная боль	Диарея
Боль в животе, тошнота, рвота	
Петехии на мягким небе	Стоматит
Передне шейный лимфаденит	Конъюнктивит
Скарлатино-подобная сыпь	

**Лечение.** Щадящий режим питания, полоскания глотки щелочными растворами, отварами лекарственных трав (шалфей, ромашка). Определенный эффект оказывает фюзажин (биопарокс), препятствующий развитию осложнений фарингита и уменьшающий проявления воспаления слизистой оболочки носоглотки. У старших детей используют обезболивающие или местноанестезирующие таблетки (себидин, стрепсилс плюс), пастилки с экстрактами трав и/или антисептиками (ларипронт, септолете).

В табл. 11 представлены препараты и продолжительность назначения антибактериальной терапии детям, больным острым фарингитом БГСА этиологии (Shulman et al., 2012).

Таблица 11

**Антибактериальная терапия при остром фарингите стрептококковой этиологии**

Препараты	Дозы
<b>Пероральные</b>	
Амоксициллин	40-90 мг/кг/сутки в 2 приема
Амоксициллин- клавуланат	90 мг/кг/сутки (амоксициллин) в 2 приема
Цефподоксим проксетил (цефодокс)	10 мг/кг/сутки в 2 приема
Цефиксим	8 мг/кг/сутки однократно
Цефуроксим аксетил	30 мг/кг/сутки в 2 приема
Кларитромицин (клацид)	7,5 мг/кг/сутки в 2 приема
Доксициклин	2,2 мг/кг/сутки однократно
Левофлоксацин	16 мг/кг/сутки каждые 12 часов
<b>Парентеральные</b>	
Цефотаксим	150-200 мг/кг/сутки каждые 6-8 часов
Цефтриаксон	50-100 мг/кг/сутки каждые 12-24 часов
Клиндамицин	20-40 мг/кг/сутки каждые 8 часов
Ванкомицин	40-60 мг/кг/сутки каждые 6-8 часов

В настоящее время кларитромицин разрешен для лечения фарингита, вызванного *S. pyogenes*; рекомендованная доза 250 мг каждые 12 часов в течение 10 дней. Дозировка для лечения острого гайморита 500 мг каждые 12 часов таблетками немедленного действия в течение 14 дней или 2x500 мг каждые 24 часа таблетками пролонгированного действия в течение 7 дней. Для детей рекомендованная доза – 7,5 мг/кг каждые 12 часов. Приводятся результаты сравнительного исследования по применению кларитромицина (7,5 мг/кг два раза в день в течение 10 дней) и феноксиметилпенициллина (13,3 мг/кг три раза в день в течение 10 дней) у 506 детей с острым стрептококковым фарингитом. Клиническая эффективность обоих препаратов оказалась одинаковой (96 и 94%), в то время как кларитромицин имел достоверное преимущество в эрадикации β-гемолитического стрептококка группы А из носоглотки (92 и 81%).

**Острый тонзиллит** — острое воспаление небных миндалин обычно в результате стрептококковой, реже вирусной инфекции.

В настоящее время в практическом здравоохранении существует разночтение с МКБ 10-го пересмотра. В соответствии с ней выделяют стрептококковый тонзиллит. Такое выделение не случайно. Оно связано с преобладающим при тонзиллите в качестве этиологического агента β-гемолитическим стрептококком группы А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА). Однако в отечественной литературе для обозначения этого заболевания используют термин «ангина», означающий острое инфекционное заболевание с местными изменениями в небных миндалинах.

**Этиология и патогенез.** Среди бактериальных возбудителей острого тонзиллита наибольшее значение имеет БГСА. Гораздо реже острый тонзиллит вызывают стрептококки группы С и G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, анаэробы и спирохеты (ангина Симановского-Плаута-Венсана), крайне редко — микоплазмы и хламидии. Пленчатый тонзиллит характерен для патологии, обусловленный *Corynebacterium diphtheriae* (дифтерии).

Причиной вирусного острого тонзиллита могут быть аденоны, риновирус, коронавирус, вирусы гриппа и парагриппа, вирус Эпштейна — Барра, вирус Коксаки А и др.

БГСА передается воздушно-капельным путем. Источниками инфекции являются больные и, реже, бессимптомные носители. Вероятность заражения увеличивается при высокой степени обсемененности и тесном контакте. Стрептококковый тонзиллит возникает чаще у детей в возрасте 5–15 лет, наибольшая заболеваемость отмечается в зимне-весенний период.

**Критерии диагностики.** Стрептококковый тонзиллит по клинической картине трудно отличить от вирусного, его инкубационный период составляет 2–4 дня. Для него более характерно острое начало с повышением температуры до 38,5–39°С, ознобом, недомоганием, головной болью, болью в горле, артритами и миалгиями, рвотой, болями в животе, гиперемией миндалин, небных дужек, язычка, задней стенки глотки, их отечностью, гнойным детритом, рыхлыми налетами. Более выраженное увеличение и болезненность лимфоузлов угла нижней челюсти, лейкоцитоз (9–12 X 10<sup>9</sup>/л) со сдвигом формулы влево, ускорение СОЭ (иногда до 40–50 мм/ч), повышение уровня С-реактивного белка (СРВ) — характерные признаки стрептококковой ангины.

Диагноз инфекции, вызванной БГСА, следует подтверждать данными посева мазка из зева

и/или определением уровня АСЛ-0 в крови. В отсутствие возможности проведения этих тестов предположительный диагноз ставится при наличии указанных выше признаков (особенно у детей старше 5 лет, весной).

Для вирусного тонзиллита более типичны кашель, ринит, охриплость голоса, конъюнктивит, стоматит. При тонзиллите вирусной этиологии встречаются и указанные выше изменения миндалин (в т.ч. выпот). Для энтеровирусного тонзиллита характерно появление мелких пузырьков на дужках (герпангина). Нередко у детей с картиной вирусного тонзиллита (с выделением вируса и отсутствием быстрого эффекта от антибактериальной терапии) высевается БГСА. В этих случаях уместно думать о смешанной инфекции.

Тонзиллит, сопровождающийся сыпью, характерен для скарлатины. При дифтерии зева налет плотный, с миндалин снимается с трудом, оставляя кровоточащую поверхность. При инфекционном мононуклеозе наблюдается лимфаденопатия, часто — гепатосplenомегалия, характерные клетки (атипичные мононуклеары) в мазке крови. При вызванной анаэробами ангине Симановского-Плаута-Венсана на поверхности миндалин образуются некротические язвы, чаще односторонние, иногда распространяющиеся на небо и слизистую оболочку рта.

**Осложнения стрептококкового тонзиллита:** шейный гнойный лимфаденит; паратонзиллярный абсцесс (на 4–6-й день болезни); гломерулонефрит (на 8–10-й день болезни); ревматическая лихорадка (на 2–3-й неделе от начала заболевания).

Слабость, субфебрилитет, артриты, ускоренная СОЭ по окончании ангины при повышении титров АСЛ-0 могут говорить о дебюте острой ревматической лихорадки. В 30% случаев ревматическая лихорадка возникает после стертый формы стрептококкового тонзиллита.

**Лечение.** Системная антибактериальная терапия проводится только при бактериальной этиологии тонзиллита, при стрептококковом тонзиллите она обязательна как средство профилактики ревматизма. Она может быть начата до получения данных посева и отменена в случае его отрицательного результата. При более позднем назначении терапии после выявления БГСА на 4–7-й день болезни риск поздних осложнений (ревматизма) повышается незначительно. Целью антибактериальной терапии является, помимо быстрого снятия симптомов, эрадикация БГСА, что подтверждается посевом через 1 месяц от начала лечения.

БГСА отличается высокой чувствительностью к пенициллину и цефалоспоринам.  $\beta$ -лактамы остаются единственным классом антибиотиков, к которым у БГСА не развилась резистентность.

Основной проблемой является резистентность к макролидам, которая составляет в разных регионах 13–17%, при этом распространение получил М-фенотип резистентности, характеризующийся устойчивостью к макролидам и чувствительностью к линкосамидам (линкомицину и клиндамицину).

Рекомендуемые препараты и схемы приема представлены в табл. 12. Для эрадикации БГСА необходим 10-дневный курс терапии любым антибиотиком (кроме азитромицина, который дают 5 дней). Есть наблюдения об эффективности более редкого (1-2 раза в день) применения амоксициллина, а также 5-дневного курса цефуроксим-аксетила, что повышает комплантность.

Таблица 12

**Антибактериальные препараты выбора при тонзиллофарингите (ангине) у детей (Gerber et al., 2009)**

Препараты	Дозы	Путь введения	Продолжительность
<b>Пенициллины</b>			
Пенициллин V (феноксиметилпенициллин)	Дети массой ≤27 кг по 250 мг 2–3 раза в сутки; дети массой >27 кг, подростки и взрослые по 500 мг 2–3 в сутки	Пероральный	10 дней
<b>или</b>			
Амоксициллин	50 мг/кг однократно в сутки (макс. 1 г)	Пероральный	10 дней
<b>или</b>			
Бензилпенициллин G	600 000 Ед пациентам ≤27 кг; 1 200 000 Ед пациентам >27 кг	Внутримышечный	Однократно
<b>При индивидуальной аллергии на пенициллин</b>			
Цефалоспорины (цефалексин, цефадроксил)	Различная	Пероральный	10 дней
<b>или</b>			
Клиндамицин	20 мг/кг в сутки в 3 приема (макс. 1.8 г/сутки)	Пероральный	10 дней
<b>или</b>			
Азитромицин	12 мг/кг однократно (макс. 500 мг)	Пероральный	5 дней
<b>или</b>			
Кларитромицин	15 мг/кг в сутки в 2 приема (макс. 250 мг 2 раза в сутки)	Пероральный	10 дней

В последние годы активно обсуждается понятие внутриклеточного расположения типичных возбудителей и формирование биопленок, что является основой рецидивирующего течения и хронизации инфекций верхних дыхательных путей. Так, в 2001 г. были опубликованы объединенные данные двух рандомизированных простых слепых многоцентровых исследований эффективности применения пенициллина (феноксиметилпенициллина или бензилпенициллина) в рекомендуемых дозах при лечении БГСА-тонзиллофарингита у детей. Оказалось, что, несмотря на 100% чувствительность пиогенного стрептококка к пенициллину *in vitro*, микробиологическая неэффективность (отсутствие эрадикации БГСА из носоглотки на 10–14-й или 29–31-й день) отмечалась у 35% пациентов, получавших феноксиметилпенициллин, и у 37% пациентов, которых лечили бензилпенициллином.

Основным критерием успешности лечения стрептококковых тонзиллофарингитов является показатель микробиологической эрадикации БГСА. Высокая степень эрадикации возбудителя напрямую коррелирует с уровнем поздних осложнений. Чем выше степень эрадикации, тем ниже вероятность развития поздних осложнений. Данный показатель у кларитромицина значительно выше. Так, по результатам крупного исследования, степень микробиологической эрадикации БГСА при использовании кларитромицина на 7–10% превышает микробиологическую эрадикацию при применении азитромицина, а это каждый 10-й человек.

Высокая активность кларитромицина при тонзиллитах обусловлена несколькими факторами. Большинство основных патогенов тонзиллитов (*Str. pyogenes*, *S. aureus*) подпадают под спектр активности макролидов, причем в отношении *Str. pneumoniae* имеется длительный постантибиотический

эффект. Наибольшую активность имеют макролиды в отношении стрептококков, пневмококков, эпидермального стафилококка, пенициллин чувствительных и оксациллин чувствительных штаммов золотистого стафилококка. И это положение полностью подтвердили данные исследования по применению кларитромицина и рокситромицина в лечении острого тонзиллита. Эффективность терапии первичного острого тонзиллита, ранее не леченного другими антибиотиками, при соблюдении дозировки, суточного режима приема препарата и курсе лечения не менее 5-7 дней — высокая, отличные результаты составляют не менее 70%. В то же время, при обострении хронического тонзиллита, когда больные ранее многократно принимали пенициллин и его полусинтетические производные (оксациллин, ампиокс), отличные результаты лечения 14-членными макролидами не превышали 40%.

Таким образом, в настоящее время макролиды, в частности кларитромицин, могут стать препаратами первого выбора для лечения острого и обострений хронического тонзиллита и ихсложнений у детей.

**Острый эпиглоттит** — это быстропрогрессирующее тяжелое острое флегмонозное бактериальное воспаление надгортанника и окружающих тканей, которое может привести к внезапной полной обструкции дыхательных путей за счет стеноза гортани.

Эпиглоттит является острой, тяжелой и опасной для жизни патологией верхних дыхательных путей. У детей максимум заболеваемости приходится на период между 2 и 7 годами (в среднем 3,5 года). Однако это не исключает возможность развития болезни в более раннем или более позднем возрасте.

**Этиология и патогенез.** Согласно общепринятому мнению, наиболее частым возбудителем (в 90% больных) эпиглоттита является гемофильная палочка типа b (*Haemophilus influenzae* тип b (Hib)). Реже причиной болезни бывают бета-гемолитические стрептококки групп A, B и C (*Streptococcus pyogenes*), пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*), клебсиеллы (*Klebsiella pneumoniae*), псевдомоны, золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Mycobacterium*, а также вирусы простого герпеса (1 типа) и парагриппа. У пациентов с иммунодефицитными состояниями различного генеза заболевание вызывается чаще всего грибами вида кандида, в частности *Candida albicans* (У.Тёлльнер, 1996; Ф.В. Семенов, А.Н. Зинкин, 2007; Seltenrich et al., 2016).

**Критерии диагностики.** Эпиглоттит наиболее часто встречается у мальчиков в возрасте 2–4 лет. Его течение сопровождается болью в горле, фебрильной температурой, дисфонией, дисфагией, интоксикацией и выраженным нарушением дыхания. Его течение у детей младшего возраста сопровождается тяжелым общим состоянием, интоксикацией и признаками септицемии. Наблюдаются высокая температура (иногда фебрильная), боль в горле, дисфагия, дисфония. Кроме того, отмечается слюнотечение, инспираторная одышка и голосом типа «горячей картошки». Характерно отсутствие лающего кашля. При осмотре гортани (иногда при осмотре зева) виден гиперемированный отечный надгортанник (У.Тёлльнер, 1996; Ф.В. Семенов, А.Н. Зинкин, 2007; Seltenrich et al., 2016).

Ребенок с подозрением на острый эпиглоттит должен быть немедленно доставлен в клинику, где имеются отделение интенсивной терапии и опытный квалифицированный персонал. Клинические проявления прогрессируют очень быстро. В течение нескольких часов состояние ребенка может стать крайне тяжелым, и без оказания специализированной помощи 50% больных погибают.

**Лечение.** Первоочередной задачей является поддержание проходимости дыхательных путей. Ребенка укладывают на бок, чтобы предотвратить закрытие голосовой щели надгортанником, и при наличии показаний проводят интубацию с помощью эндотрахеальной или назотрахеальной трубы или проводят трахеостомию.

Антибактериальная терапия должна быть направлена на эрадикацию *Haemophilus influenzae* тип b. Препаратами выбора при терапии эпиглотита являются цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). Некоторые авторы (Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов, 2001) ранее рекомендовали использовать комбинацию ампициллина с хлорамфениколом или ингибиторзацищенные пенициллины (амоксикилав, аугментин, ампициллин/сульбактам).

Однако согласно рекомендаций А.А. Баранова и соавт. (2015), при эпиглотите запрещается ингаляировать, осуществлять седацию, провоцировать беспокойство, но обязательна антибактериальная терапия (IA). Показано внутривенное введение цефтриаксона (по 100 мг/кг/сут) или цефотаксима (по 150 мг/кг/сут) (А.А. Баранов и соавт., 2015; Zoorob et al., 2012). При неэффективности (*S. aureus!*) внутривенно вводят оксациллин 150 мг/кг/сут + аминогликозид или клиндамицин по 30 мг/кг/сут или ванкомицин по 40 мг/кг/сут.

Показана ранняя интубация (профилактика внезапной асфиксии). Эктубация безопасна после нормализации температуры, прояснения сознания и стихания симптомов, обычно через 24–48 часов. Эпиглотит часто сопровождается бактериемией, что увеличивает длительность лечения.

Учитывая тяжесть состояния и риск внезапного развития обструкции дыхательных путей, препараты назначают внутривенно.

Длительность курса антибиотикотерапии должна составлять 7–10 дней. После улучшения состояния и экстубации пациента переходят к введению антибиотика внутримышечно или внутрь (например, цефподоксим проксетил).

У детей в возрасте до 4 лет, находившихся в тесном контакте с больным эпиглотитом, проводят антибактериальную профилактику с помощью рифампицина, который назначают в дозе 20 мг/кг массы тела 1 раз в сутки (но не более 600 мг в сутки) в течение 4 дней.

Независимо от условий, фаринго- и ларингоскопия или интубация должны быть выполнены еще до того, как ребенок доставлен в клинику. Вентиляция легких при помощи дыхательного мешка возможна в большинстве случаев при оказании ургентной помощи. Срочная трахеостомия в негоспитальных условиях — очень опасная процедура.

**Острый бронхит** — общее заболевание организма, которое характеризуется воспалительным процессом в бронхах в результате воздействия различных этиологических факторов (вирусных или бактериальных инфекций, аллергенов, пылевых частиц, термических факторов и др.) и клинически проявляется кашлем, а также образованием мокроты.

Термином «бронхит» обозначают поражения бронхов любого калибра; «бронхиолит» — преимущественно мелких бронхов и бронхиол, «трахеит» — трахеи; сочетание поражения бронхов и трахеи — «трахеобронхитом».

Острый бронхит является одним из наиболее частых заболеваний детского возраста. Регистрируемая заболеваемость острым бронхитом составляет около 100 на 1000 детей в год. У детей первого года жизни заболеваемость острыми бронхитами составляет 75, у детей до 3 лет — 250 на 1000 детей (В.К. Татченко и соавт., 2001). В США острые бронхиты занимают 5-е место среди всех заболеваний в практике семейной медицины (Marsland et al., 1976), а их

распространённость составляет ежегодно 40 случаев на 1000 населения (Macfarlane et al., 2001).

**Классификация.** В группе острого бронхита различают поражения бронхов, вызванные различными этиологическими агентами. Кроме того, в отдельную статистическую группу выделен острый бронхиолит, который также классифицируют в зависимости от этиологического фактора. В 1981 г. была рассмотрена и рекомендована для применения во всех учреждениях детского здравоохранения классификация острых бронхитов. Она была основана на представлениях о механизмах возникновения заболевания и наиболее адаптирована к зарубежным классификациям острых бронхитов. Согласно этой классификации, которая принята и в Украине, выделяют 4 клинических формы бронхитов (табл. 13). В дальнейшем, было принято решение дополнить существующую классификацию острых бронхитов еще двумя клиническими формами. Это острый облитерирующий бронхиолит и рецидивирующий обструктивный бронхит (табл. 13).

Таблица 13

#### Классификация острых бронхитов у детей (1981 г., с дополнениями 1995 и 1998 гг.)

- |  |
|--|
| 1. Острый бронхит (простой)<br>2. Острый обструктивный бронхит<br>3. Острый бронхиолит<br>Острый облитерирующий бронхит<br>4. Рецидивирующий бронхит<br>Рецидивирующий обструктивный бронхит |
|--|

**Острый простой бронхит** — форма поражения бронхов, при которой признаки обструкции дыхательных путей клинически не выражены.

**Острый обструктивный бронхит** диагностируют при наличии клинических признаков обструкции дыхательных путей преимущественно за счет бронхоспазма, незначительного отека слизистой оболочки и/или гиперсекреции слизи. Заболевание проявляется выраженным затруднением дыхания вследствие, в основном, бронхоспазма, удлинением выдоха, на фоне которого выслушиваются свистящие хрипы, слышимые при аусcultации и нередко на расстоянии.

**Бронхиолит** является одним из самых тяжелых обструктивных воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей у детей раннего возраста. В настоящее время понятием «острый бронхиолит» определяют генерализованное воспалительное поражение бронхиол, как правило, вирусной этиологии, которое характеризуется бронхиальной обструкцией и выраженной дыхательной недостаточностью у детей первых двух лет жизни (В.Г. Майданник и соавт., 2006; Meissner, 2008; Scarfone, 2000).

**Рецидивирующий бронхит** представляет собой бронхит, повторяющийся 3 или более раз в год, протекающий без клинических признаков бронхоспазма, имеющий склонность к затяжному течению рецидива (2 нед. и более), характеризующийся отсутствием необратимых, склеротического характера изменений в бронхолегочной системе.

**Рецидивирующий обструктивный бронхит** — это обструктивный бронхит, эпизоды которого повторяются у детей раннего возраста на фоне острых респираторных вирусных инфекций.

**Этиология и патогенез.** Острый бронхит в большинстве случаев является проявлением респираторно-вирусной инфекции (табл. 14).

Таблица 14

**Этиологическая структура острых бронхитов в детском возрасте**

<b>Возраст</b>	<b>Микроорганизмы</b>	<b>Частота, %</b>
Новорожденные	Цитомегаловирус, энтеровирусы, герпес-вирусы	45-50
До 2 лет	Аденовирусы	15-20
	Респираторно-синцитиальный вирус	50-60
2-5 лет	Вирусы парагриппа (типы 3,1)	10
	Аденовирусы	15-20
	Респираторно-синцитиальный вирус	50-60
	Вирусы гриппа (А и В)	10
Старше 5 лет	Вирусы гриппа (А и В)	20
	Аденовирусы	25
	Риновирусы	40
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3-5
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	5-7
	<i>Bordetella pertussis</i>	3
	<i>Haemophilus influenzae</i>	5
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6

Изменения слизистой оболочки бронхов наблюдаются при большинстве ОРВИ, но клиника бронхита у грудных детей развивается чаще при РС-вирусной и парагриппозной 3 типа инфекции. У старших детей бронхит могут вызывать многие респираторные вирусы, а также микоплазма и хламидии. При гриппе А, хотя и поражается эпителий бронхов, симптомы бронхита часто затушёвываются токсикозом и насилающейся бактериальной пневмонией.

Бактериальные (стафилококковый, псевдомонадный и др.) бронхиты развиваются у детей с нарушениями механизмов очищения бронхов: при наличии инородного тела, при интубации, у детей с длительной трахеостомой, как следствие привычной аспирации пищи, при муковисцидозе.

Следует отметить, что разные клинические варианты течения острого бронхита имеют различный преимущественный спектр этиологически значимых возбудителей, которые, по-видимому, во многом предопределяют клинические особенности течения заболевания (табл. 15).

Таблица 15

**Спектр этиологически значимых микроорганизмов в зависимости от клинического варианта бронхита**

<b>Клиническая форма бронхита</b>	<b>Наиболее вероятные возбудители</b>
Острый простой бронхит	В 90% случаев вирусная инфекция (РС-вирусы, вирусы парагриппа 3 типа, гриппа А и В, аденовирусы, риновирусы); <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> (до 5%); <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> (до 5%)
Острый обструктивный бронхит	РС-вирусы, вирусы парагриппа 3 типа (до 65-75%); <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Острый бронхиолит	РС-вирусы (до 75%), вирусы парагриппа 3 типа (до 7%), аденовирусы (до 5%)
Острый облитерирующий бронхиолит	Аденовирусы (3, 7 и 21 типа), вирусы гриппа, кори, коклюша

**Острый простой бронхит** возникает, как правило, при воздействии вирусов, имеющих тропизм к эпителию дыхательных путей, и характеризуется катаральным бронхитом. Вирусы размножаются и повреждают эпителий, вызывая его дистрофию, нарушение связей между отдельными клетками и отторжение. В просвете бронхов появляется серозный экссудат с примесью макрофагов, лейкоцитов и эпителиальных клеток. При этом угнетаются барьерные свойства стенки бронхов и создаются условия для развития воспалительного процесса бактериальной этиологии (интрапламинарного).

**Острый обструктивный бронхит** имеет более сложный патогенез, чем острый простой. Заболевание возникает в результате вирусной инфекции, которая обусловлена, как правило, РС-вирусами, адено-вирусами, вирусами парагриппа и гриппа. На долю этих вирусов приходится 94% всех выделенных вирусов. Это обстоятельство дало основание объединить их в группу астмогенных вирусов.

В основе патогенеза острого обструктивного бронхита лежит бронхиальная обструкция, обусловленная преимущественно механическими факторами: воспалительной инфильтрацией, отеком слизистой оболочки бронха, утолщением бронхиальной стенки, гиперсекрецией слизи, сокращением (гипертрофией) бронхиальных мышц. Важное значение имеет бронхоспазм. Однако явления бронхоспазма непродолжительны, поскольку эозинофилы, находящиеся в составе воспалительного клеточного инфильтрата, выделяют ферменты гистаминазу (разрушает гистамин) и арилсульфатазу (инактивирует медленно реагирующая субстанция анафилаксии).

**Бронхиолит** является результатом генерализованного поражения мелких бронхов, бронхиол, альвеолярных ходов, характеризуется бронхиальной обструкцией и выраженной дыхательной недостаточностью. Патогенез острого бронхиолита весьма сходен с патогенезом острого обструктивного бронхита. Однако поскольку у детей первых двух лет жизни недостаточна местная защита верхних дыхательных путей, то вирусы проникают глубоко, достигая мелких бронхов и бронхиол. При этом возникает первичная альтерация слизистой оболочки, отек стенки мелких бронхов и бронхиол, накопление слизи в их просвете, а также сосочковые разрастания их эпителия. И в результате — обструкция дыхательных путей. В связи с тем, что диаметр мелких бронхов и бронхиол на вдохе больше, чем на выдохе, клинически при остром бронхиолите больше затруднен выдох. Роль бронхоспазма в генезе бронхиальной обструкции при остром бронхиолите у детей раннего возраста незначительна. Это обусловлено тем, что количество гладкомышечных волокон в стенке мелких бронхов и бронхиол в этом возрасте незначительно. Поэтому в клинической практике не отмечается улучшения состояния больных с острым бронхиолитом под влиянием бронходилататоров.

В основе патогенеза рецидивирующего бронхита лежит низкая защитная способность слизистой оболочки бронхов, которая может быть обусловлена: 1) недостаточным мукоцилиарным клиренсом; 2) низкой фагоцитарной активностью макрофагов и нейтрофилов бронхов; 3) сниженной протеолитической системой трахеобронхиального секрета (протеазы и их ингибиторы); 4) низкой неспецифической ферментативной защитой бронхов (лизоцим, лактоферрин, интерферон и др.). Кроме того, склонность к рецидивированию бронхитического процесса может быть связана с местными или системными врожденными или приобретенными иммунодефицитными состояниями (низкий уровень секреторного IgA, гипоиммуноглобулинемия, низкий титр гуморальных антител и др.).

**Критерии диагностики.** Основной симптом острого бронхита — кашель, в начале заболевания сухой, а через 1–2 дня влажный, с увеличивающимся количеством мокроты. Бронхиту сопутствует и трахеит, при котором возникает чувство давления или боли за грудной. Клинические признаки обструкции отсутствуют. Мокрота чаще имеет слизистый характер, на 2-й неделе она может приобретать зеленоватый цвет (примесь фибринна), что не является признаком бактериального воспаления (Gonzales et al., 1999). Кашель длится обычно до 2 недель. Более длительный кашель наблюдается у грудных детей при РС-вирусной инфекции, а у более старших — при микоплазменной и адено-вирусной. При трахеите и трахеобронхите с фибринозными наложениями кашель может беспокоить в течение 4–6 недель при отсутствии других симптомов.

**Диагностические критерии острого (простого) бронхита состоят из сочетания следующих признаков:**

1. Кашель, который в начале заболевания имеет сухой, навязчивый характер, а на 2-й неделе становится мягким, продуктивным и постепенно исчезает.
2. При осмотре у детей, больных острым (простым) бронхитом, не выявляются признаки дыхательной недостаточности и симптомы интоксикации. Отсутствует дыхательная недостаточность: одышка не выражена, вспомогательная мускулатура не участвует в акте дыхания, цианоз отсутствует.
3. При пальпации и перкуссии изменения в легких обычно отсутствуют.
4. Аусcultативно отмечается жесткое дыхание, удлиненный выдох. Хрипы выслушиваются, как правило, с обеих сторон в разных отделах легких, изменяются при кашле. В начале заболевания они сухие, а затем появляются незвучные, влажные мелко-, средне- и крупнопузирчатые хрипы соответственно диаметру пораженных бронхов.
5. Изменения гемограммы непостоянны и малоинформативны. Гематологические изменения во многом зависят от этиологии острого бронхита. В частности, иногда гемограмма позволяет решить вопрос о преимущественно вирусной (лимфоцитоз), бактериальной (лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг в лейкоцитарной формуле влево) или аллергической (эозинофилия) природе бронхита. Кроме того, гематологические изменения могут проявляться увеличением СОЭ.
6. На рентгенограмме проявления острого бронхита неспецифичны и связаны в основном с изменением легочного рисунка. При этом наблюдается усиление легочного рисунка по ходу бронхолегочных структур, особенно в прикорневых и нижнемедиальных отделах. Отмечается перибронхиальная, периваскулярная инфильтрация (размытость контуров, нечеткость элементов легочного рисунка), также имеется реакция корней легких (увеличение интенсивности, потеря структурности, некоторое расширение).

Клинические особенности течения острых бронхитов у детей в зависимости от этиологии заболевания представлены в табл. 16.

Таблица 16

**Особенности клинических проявлений острых бронхитов  
у детей в зависимости от этиологии**

<b>Этиология</b>	<b>Клинические особенности</b>
Гриппозная	Глубокие повреждения бронхов, геморрагический синдром, выраженный токсикоз, гипертермия, озноб, мышечные боли, артриты, тошнота, рвота, судороги, менингеальные симптомы
Аденовирусная	Длительный субфебрилитет (до 10-12 дней), обильные серозно-слизистые выделения из носа, конъюнктивит
Парагриппозная	Развиваются подушкообразные разрастания преимущественно в мелких бронхах, которые суживают просвет, постепенное начало, выраженные катаральные явления, интоксикация выражена мало, склонность к затяжному течению
РС-инфекция	Обилие пенистой полужидкой мокроты, выраженные катаральные явления, склонность к затяжному течению
Риновирусная	Выраженные явления ринита с обильными серозными выделениями
Микоплазменная	Чаще наблюдается в конце лета и ранней осенью, высокая лихорадка, но без токсикоза, выраженные катаральные явления, резкий сухой кашель, конъюнктивит (без выпота), иногда выраженная обструкция, длительный субфебрилитет (до 14 дней)
<b>Хламидийная</b>	
Chlamydia trachomatis	Встречается у детей до 6 мес, протекает без обструкции, выраженной одышки, токсикоза. Часто возникает пневмония в период новорожденности
Chlamydia pneumoniae	Чаще у подростков, протекает с обструкцией, без лихорадки и минимальной продукцией слизи; шейный лимфаденит

**Критерии диагностики острого обструктивного бронхита устанавливают на основании сочетания следующих признаков:**

2. Удлиненный и свистящий выдох ("свистящее дыхание" — wheezing), который слышен на расстоянии от больного (дистанционно).
3. При осмотре наблюдается вздутая грудная клетка (горизонтальное расположение ребер), участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры и втягивание наиболее податливых участков грудной клетки, но при этом отсутствуют признаки выраженной дыхательной недостаточности (одышка, цианоз и др.).
4. Кашель обычно сухой, приступообразный, длительно сохраняющийся, приобретает влажный характер в конце 1-й недели заболевания.
5. Перкуторные изменения характеризуются коробочным оттенком легочного звука, связанного с явлениями эмфиземы.
6. Аускультативно на фоне удлиненного выдоха отмечается обилие сухих, свистящих, а в более поздние сроки заболевания — средне- и крупнопузирчатых влажных незвучных хрипов.
7. При рентгенографии органов грудной клетки у детей с острым обструктивным бронхитом отмечаются изменения, которые аналогичны таковым при остром простом бронхите. Вместе с тем, рентгенологически выявляются некоторые особенности, характерные для обструктивных нарушений бронхиальной проходимости и «скрытой эмфиземы» — в латеральных отделах легких рисунок кажется относительно разреженным, в медиальных — сгущенным. Кроме того, из особенностей можно отметить неравномерность пневматизации легких, наличие участков гиповентиляции, вплоть до формирования ателектазов как следствие обтурации бронхов, нарушения проходимости бронхов.

**Клиническими диагностическими критериями острого бронхиолита у детей являются:**

- Возраст до 2 лет;
- Температура >38°C;
- Ринит;
- Сухой, хриплый кашель;
- Нарушение кормления;
- Тахипноэ;
- Одышка;
- «Вздутие» или бочкообразная форма грудной клетки;
- Крепитация (fine inspiratory crackles);
- Свистящее дыхание (wheeze);
- Апноэ.

К признакам тяжелого течения бронхиолита относятся: снижение аппетита (<50% от обычного потребления жидкости за 24 часа), вялость, эпизоды апноэ, частота дыхания >70/минуту, «свистящее» дыхание, дыхательная недостаточность II-III степени, цианоз (Jhawar, 2003).

Лабораторные и инструментальные исследования имеют второстепенное значение в диагностике острого бронхиолита (Schweich et al., 1992). Дополнительные методы исследования целесообразно использовать при сомнительном клиническом диагнозе, а также в случае тяжелого течения бронхиолита для определения дальнейшей лечебной тактики.

В общем анализе крови воспалительных изменений обычно не обнаруживают, поэтому исследование малоинформативно и не влияет на выбор тактики лечения (Viswanathan et al., 2003). Роль С-реактивного белка (СРБ) в дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций нижних дыхательных путей ограничено, поэтому рутинное использование его как маркера воспаления при бронхиолите нецелесообразно. При тяжелом течении, для определения степени метаболических нарушений, целесообразно проводить контроль кислотно-щелочного состояния, уровня креатинина, мочевины, электролитов. При легком течении заболевания вышеупомянутые показатели не изменяются (Rakshi et al., 1994).

Всем детям с острым бронхиолитом показано проведение пульсоксиметрии, поскольку не всегда гипоксемия может быть диагностирована клинически [C] (Mallory et al., 2003; Schroeder et al., 2004). При насыщении крови кислородом ( $\text{SpO}_2$ )  $\leq 92\%$  показано стационарное лечение. Определение газового состава крови (капиллярной или артериальной) проводится детям с тяжелой дыхательной недостаточностью для мониторирования степени гиперкапнии.

**Критерии диагностики рецидивирующего бронхита состоят из симптомов острого (простого) бронхита, которые повторяются 3 и более раз в год. Для рецидива бронхита характерны:**

1. Длительное течение обострения продолжительностью до 3–4 нед и более.
2. Умеренное повышение температуры тела, чаще в течение 2–4 дней, но иногда с длительным субфебрилитетом.
3. Продолжительный (до 3–4 нед) кашель, который доминирует в клинической картине и имеет самый разнообразный характер (сухой, чаще влажный, грубый, со слизистой или слизисто-гнойной мокротой).
4. Общее состояние ребенка в период рецидива нарушено мало и признаки дыхательной недостаточности не выражены.

5. Перкуторный звук над легкими не изменен.
6. При аусcultации на фоне жесткого дыхания отмечаются сухие и влажные незвучные средне- и крупнопузырчатые хрипы, рассеянные, изменчивые по характеру и локализации. Хрипы сохраняются менее продолжительно, чем кашель.
7. При рентгенологическом исследовании наблюдается усиление легочного рисунка и расширение корней легких, которое выражено даже в период ремиссии.

**Лечение острого бронхита обычно проводится в амбулаторных условиях. Однако некоторые варианты болезни могут потребовать госпитализации. В частности, показаниями к госпитализации являются:**

- Тяжелые бронхиты бактериальной этиологии, распространённые формы заболевания;
- Бронхиты с выраженным проявлением интоксикации;
- Осложнённые варианты бронхитов — с выраженным проявлением мукостаза, нарушением проходимости бронхов, формированием ателектазов и др.;
- Бронхиолиты (у детей в возрасте до 1 года госпитализация показана в экстренном порядке в связи с опасностью развития угрожающего жизни состояния);
- Тяжелые варианты острого обструктивного бронхита (особенно рефрактерных к лечению в амбулаторных условиях);
- Рецидивирующие бронхиты (с лечебно-диагностической целью);
- Бронхиты, протекающие на фоне тяжёлых соматических заболеваний (поражение ЦНС, ИДС, аномалий и пороков развития органов и систем, хронических заболеваний);
- Госпитализация может быть показана детям первого года жизни с низкими показателями здоровья из-за опасности развития осложнений, прежде всего пневмонии;
- Показания к госпитализации могут иметь социальный характер.

**Медикаментозное лечение** острого простого бронхита у детей, как правило, включает комплекс лечебных мероприятий и складывается из этиотропного, патогенетического и симптоматического лечения.

**Этиотропная терапия** назначается с учетом того, что в 90–92% случаев причиной острых бронхитов является вирусная инфекция, поэтому современная стратегия этиотропной терапии заключается в применении специфической противовирусной терапии и минимизации употребления антибиотиков. Однако широкого распространения противовирусная терапия в лечении бронхитов у детей в настоящее время не получила. Это связано с тем, что препаратов, обладающих специфической противовирусной активностью, разрешенных к применению в детской практике, в настоящее время немного, основным условием их эффективности является раннее назначение (с появления первых симптомов заболевания), что не всегда возможно; многие препараты дают серьезные побочные эффекты (М.С. Савенкова, 2012).

**Показаниями к назначению антибактериальных препаратов при остром простом бронхите могут быть следующими:**

1. Детям первых 6 месяцев жизни.
2. Тяжёлое течение бронхита (нейротоксикоз и др.).
3. Наличие отягощённого преморбидного фона (родовая травма, недоношенность, гипотрофия и др.).
4. Наличие активных очагов хронической инфекции (тонзиллит, отит и др.).

5. Подозрение на наслойение бактериальной инфекции:

- лихорадка с температурой тела выше 39°C;
- вялость, отказ от еды и питья;
- выраженные признаки интоксикации;
- появление одышки:

до 11 мес. — более 50 дыханий в мин;

11 мес. – 5 лет — более 40 дыханий в мин;

6–16 лет — более 28 дыханий в мин;

- асимметрия хрипов;
- лейкоцитоз, ускоренная СОЭ.

По мнению Tackett и Atkins (2012), антибиотики при остром бронхите следует назначать при подозрении на коклюш, повышении уровня прокальцитонина и С-реактивного белка, продолжительности острого респираторного заболевания более 1 недели, а также пациентам высокого риска, при наличии коморбидных заболеваний сердца и легких (хроническая сердечная недостаточность, астма и др.).

Следовательно, системную антибактериальную терапию следует проводить только при наличии обоснованных показаний, а также документированных микоплазменных и хламидийных бронхитов (используются макролиды).

**Патогенетическая терапия. Основные задачи патогенетического лечения острого простого бронхита:**

- Подавление воспаления слизистой оболочки дыхательных путей;
- Нормализация функции секреторного аппарата и работы мукоцилиарного транспорта;
- Влияние на кашлевой рефлекс;
- Восстановление бронхиальной проходимости (устранение обструкции бронхов).

**Муколитическая терапия.** При остром простом бронхите в комплексном лечении показаны муколитики, которые прямо или опосредовано (через увеличение синтеза специфических ферментов) растворяют густой бронхиальный секрет, расщепляя молекулы гликопротеинов и мукополисахаридов, входящих в его состав. Муколитики также уменьшают адгезивные свойства мокроты (ее способность прилипать к стенке бронхов). Все муколитики обладают слабо выраженным противовоспалительным эффектом. Механизм действия разных групп муколитиков представлен в табл. 17.

Таблица 17

**Мукоактивные препараты и механизм их действия  
(Е.Л. Амелина и соавт., 2006; Rogers, 2007)**

Мукоактивные препараты	Механизм действия
Экспекторанты	Увеличивают объем и/или гидратацию секрета. Могут также вызвать кашель (например, гвайфенезин, гипертонический солевой раствор)
Муколитики	Снижают вязкость слизи
	Неферментные («классические») муколитики расщепляют дисульфидные связи между гликопротеидами мокроты
	Низкомолекулярные сахаридные муколитики взаимодействуют с нековалентными связями в слизи и могут осмотически тянуть воду в просвет дыхательных путей
	Ферментные (пептидные) муколитики разрушают пептидные связи в молекуле белка, дезоксирибонуклеиновой кислоте или актине
Мукокинетики	Увеличивают движение слизи и ускоряют ее эвакуацию из бронхиального дерева
	Агонисты $\beta_2$ -адренорецепторов увеличивают воздушный поток, цилиарный клиренс, секрецию $Cl^-$ , воды и муцина (незначительный эффект)
	Обладают поверхностно-активными свойствами, уменьшая выделение слизи эпителием
Мукорегуляторы	Уменьшают процесс гиперсекреции слизи (например, глюкокортикоиды, антихолинергические средства, макролиды)

Особо следует остановиться на применении при остром бронхите растительного препарата проспан®, который уменьшает вязкость мокроты, облегчает ее отхождение, обладает отхаркивающим, противовоспалительным и противокашлевым действием (В.Г. Майданник и соавт., 2003).

Как отмечалось выше, одним из наиболее частых симптомов при остром бронхите, который ухудшает качество жизни пациентов и может быть причиной значительных осложнений, является кашель. Клиническая эффективность противокашлевых средств определяется механизмом их специфического действия. Рациональный выбор средств для лечения кашля с учетом причины возникновения кашля, его характера и особенностей течения воспалительного процесса в органах дыхания позволяет ликвидировать кашель или эффективно им управлять.

Углублённое изучение фармакологических свойств фитопрепаратов, применяемых при лечении кашля, дает основания выделить среди многих представленных в Украине медикаментов, лекарственные средства, получаемые из лекарственного плюща (*Hedera helix L.*). Стандартизований экстракт листьев плюща в концентрации 5-7,5:1 составляет основу препарата проспан®, что является наибольшим количеством действующего вещества среди препаратов из плюща, выпускаемых другими производителями. Препарат выпускается в виде сиропа и не содержит спирта, сахара и красителей. При производстве оригинального препарата проспан® (Engelhard Arzneimittel, Германия) для экстракции используется 30% этиловый спирт, который в дальнейшем испаряется. Препарат сочетает в себе отхаркивающие свойства (секретомоторные, муколитические, мукокинетические), противовоспалительное действие и выраженную бронхолитическую активность. Именно в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях был доказан бронхолитический эффект препарата (В.Г. Майданник и соавт., 2006).

Изучение эффективности и безопасности проспан® в клинических исследованиях позволило определить муколитическую активность препарата, равноэффективную синтетическому муколитику амброксол. Препарат подавляет синтез медиаторов воспаления (в частности обратимо блокирует гиалуронидазу и эластазу) и оказывает антиэксудативное, ангипротекторное и противовоспалительное действие при воспалительных процессах дыхательных путей. Важно, что через 3 часа после приема проспан® проявляет бронхолитическое действие, аналогичное ингаляции 2 доз селективного  $\beta_2$ -адреномиметика фенотерола. Проспан® имеет доказанное в многочисленных клинических исследованиях противомикробное и противогрибковое действие (В.Г. Майданник и соавт., 2006).

Проспан® – это один из немногих фитопрепаратов, который имеет значительную доказательную базу и изучен на клеточно-молекулярном уровнях. В исследованиях на изолированных клетках эпителия легких, с помощью флуоресцентной корреляционной спектроскопии, было доказано, что  $\alpha$ -гедерин, компонент сухого экстракта из листьев плюща, содержащийся в сиропе от кашля Проспан® препятствует погружению и разрушению  $\beta_2$ -адренорецепторов. В результате этого увеличивается площадь активных рецепторов на поверхности клетки и чувствительность ее к адреналину. Это приводит к уменьшению концентрации внутриклеточного  $[Ca^{2+}]$  в мышцах бронхов и к расслаблению бронхов (Wolf et al., 2011). При стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов катехоламинами (адреналином) увеличивается продукция сурфактанта, активизируется мукоцилиарный клиренс и, что важно, расслабляются гладкие мышцы бронхов. Одновременно с этим процессом в результате стимулирования  $\beta_2$ -активности, эпителиальные альвеолярные клетки легких II типа продуцируют большее количество сурфактанта, следовательно, уменьшается вязкость слизи и облегчается отхождение мокроты при кашле (Wolf et al., 2011).

$\alpha$ -Гедерин – действующее вещество экстракта плюща, активирует неферментативные антиоксидантные защитные механизмы печени и подавляет системы цитохрома Р450 и его изоэнзимов, что способствует развитию гепатопротекторного действия проспана (В.Г. Майданник и соавт., 2006).

Показано, что у детей, больных острым простым бронхитом, при лечении препаратами умкалор и проспан® начиная с 3-го дня наблюдается улучшение общего состояния, снижение температуры тела, уменьшение интенсивности кашля, который приобретал признаки продуктивного. При этом кашель полностью исчезал на 7-10-е сутки от начала лечения, тогда как среди детей, получавших базисную терапию, кашель оставался у 50% больных к концу 2-й недели, несмотря на лечение. Отношение шансов (ОШ) выздоровления у детей, больных острым простым бронхитом, принимавших умкалор и проспан®, на 10-й день лечения составил 2,35 (95% ДИ 0,75-7,39), что свидетельствует о более высокой вероятности их выздоровления, чем детей, получавших базисную терапию, поскольку показатель ОШ в этой группе составил 0,42 (95% ДИ 0,14-1,33) (В.Г. Майданник, С.Ю. Свойкина, 2009).

В 100 мл (сироп от кашля проспан®) содержится фармакологически активной составной части 700 мг сухого экстракта листьев плюща (5-7,5:1). Детям старше 12 лет рекомендуется назначать проспан® 3 раза в день по 5-7,5 мл, детям в возрасте 6-12 лет - 3 раза в день по 5 мл и детям в возрасте 0-5 лет проспан® назначают 3 раза в день по 2,5 мл сиропа.

Эффективность препарата, доказанная во многих клинических исследованиях, составляет

95-96,3% и по многим показателям превышает современные синтетические муколитики (В.Г. Майданник и соавт., 2003; Fazio et al., 2009). Существенными преимуществами проспана являются: положительное влияние на показатели внешнего дыхания, меньшая продолжительность лечения, значительная широта терапевтического действия, возможность назначения младенцам и высокая комплаентность.

Продолжительность лечения зависит от характера и степени тяжести клинической картины заболевания. Как правило, при остром простом бронхите у детей продолжительность лечения проспана составляет 5-10 дней. Для достижения стабильного терапевтического эффекта рекомендуют продолжить терапию еще 2-3 суток после улучшения состояния пациента.

Таким образом, проведенные исследования показали, что Проспан® является эффективным натуральным лекарственным препаратом в терапии кашля у детей с острыми бронхитами. Опыт применения проспана дает основание положительно оценить его значение в комплексном лечении детей с острыми бронхитами (О.В. Зайцева и соавт., 2006). Проспан® обладает не только высокой терапевтической эффективностью, но и безопасностью. Нежелательных эффектов при приеме проспана в проведенных исследованиях не отмечено. Положительный результат лечения был подтвержден клиническими и лабораторными тестами. Препарат имеет удобную расфасовку, хорошие органолептические свойства (приятный вкус) и может применяться не только в стационаре, но и в домашних условиях. Проспан может быть рекомендован для лечения детей с острыми бронхитами, протекающих с кашлем (О.В. Зайцева и соавт., 2006).

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о высоком уровне доказательности проспана при острых бронхитах [B] (Cwientzek et al., 2011).

Из группы муколитиков для лечения острого простого бронхита используют также производные аминокислоты L-цистеина – N-ацетилцистеин (N-AC).

**Симптоматическая терапия** при остром простом бронхите включает, прежде всего, назначение жаропонижающих лекарственных средств, а также средств, уменьшающих секрецию слизистой носа, тепловых процедур, физиолечение. При вирусных инфекциях не рекомендовано использование ацетилсалициловой кислоты, особенно у детей раннего возраста, в связи с доказанной возможностью развития синдрома Рея при её применении (В.Г. Майданник, 2005).

**При лечении обструктивных бронхитов** следует учитывать причины их развития, степень выраженности обструкции и возраст ребенка. Лечение следует проводить на фоне соблюдения постельного режима и специальной диеты с исключением потенциально аллергенных продуктов. Лечение обструктивных форм бронхитов в связи с отсутствием этиотропных средств патогенетическое и симптоматическое.

Программа лечения обструктивного бронхита должна включать в себя бронхолитики — препараты, действие которых направлено на ликвидацию бронхоспазма и восстановление проходимости бронхов (И.Д. Сорока, 2006).

Для снятия обструкции применяют бронходилататоры, однако если она выражена незначительно, их введение необязательно. Предпочтительны симпатомиметики в форме аэрозолей. С этой целью могут использоваться быстродействующие  $\beta_2$ -агонисты, М-холинолитики и комбинированные лекарственные средства (беродуал – фенотерол + ипратропиум бромид) (табл. 18).

Таблица 18

**Дозировки ингаляционных бронходилататоров**

Возраст	Сальбутамол	Фенотерол	Ипратропиум бромид	Фенотерол + Ипратропиум бромид
До 6 лет	1-2 дозы аэрозоля (0,1-0,2 мг) до 4-6 раз в день с интервалом между ингаляциями 4-6 ч	50 мкг/кг или 0,25-0,5 мл (5-10 капель) на ингаляцию, до 3 ингаляций в день	0,4-1,0 мл (8-20 капель) на ингаляцию, до 3-4 ингаляций в день	1 капля/кг веса, но не более 10 капель – до 1 года, не более 20 капель – с 1 года до 6 лет) на ингаляцию, до 3 ингаляций в день
6-12 лет	1-2 дозы аэрозоля (0,1-0,2 мг) до 4-6 раз в день с интервалом между ингаляциями 4-6 ч	0,25-0,5 мл (5-10 капель) на ингаляцию, до 4 ингаляций в день	До 1,0 мл (до 20 капель) на ингаляцию, до 3-4 ингаляций в день	0,5-1,0 мл (10-20 капель) на ингаляцию, до 4 ингаляций в день
Старше 12 лет	1-2 дозы аэрозоля (0,1-0,2 мг) до 4 - 6 раз в день с интервалом между ингаляциями 4-6 ч	0,5-1,0 мл (10-20 капель) на ингаляцию, до 4 ингаляций в день	До 2,0 мл (до 40 капель) на ингаляцию, до 3-4 ингаляций в день	1-2 мл (20-40 капель) на ингаляцию, до 4 ингаляций в день
Разведение физиологическим раствором 1 мл содержит	Не разводится 1 доза – 0,1 мг	Не разводится 1 доза – 0,1 мг	До объема 3-4 мл 0,25 мг ипратропиума	До объема 3-4 мл 0,25 мг ипратропиума 0,5 мг фенотерола

При остром обструктивном бронхите неаллергической природы предпочтение отдают комбинированному аэрозольному препарату беродуал (И.Д. Сорока, 2006). Беродуал эффективно влияет на адренергические и холинергические механизмы обструкции, дает противоотечный и противокашлевой эффект (табл.10).

Оптимальным способом введения ингаляционных бронходилататоров является небулайзер. В небулайзерах раствор бронходилататора превращается в «туманное облачко», которое подается вместе с воздухом или кислородом через лицевую маску или мундштук. В этом случае осуществляется более глубокое проникновение бронходилататора в бронхи, и нет необходимости синхронизации дыхания с подачей препарата, что особенно важно для детей.

При неэффективности проводимой терапии ингаляционными бронходилататорами проводится титрование 2,4% аминофиллина (1 мл – 24 мг лекарственного средства) из расчета 4-6 мг/кг со скоростью не более 0,5 мг/кг/час. Однако применение препаратов эуфиллина для лечения острого обструктивного бронхита нежелательно из-за возможности развития побочных эффектов. Эуфиллин (4-5 мг/кг на прием, 15-20 мг/кг/сут) менее эффективен и вызывает в 50% случаев побочные эффекты.

При неэффективности симпатомиметиков введение глюкокортикоидов (ГКС) оправдано их противовоспалительным действием. О наступлении эффекта ГКС судят по снижению частоты дыхания на 15-20 в минуту, уменьшению втяжений межреберий, снижению интенсивности экспираторных шумов.

Данные мета-анализов свидетельствуют, что  $\beta$ -агонисты в ингаляциях имеют достаточно высокую доказательность у больных с wheezing- дыханием [B] (Smucny et al., 2004). Следует отметить, что высокую доказательность имеют эпизодические ингаляции высоких доз ГКС [B] (McKean, Ducharme, 2000).

В настоящее время благодаря проведенным исследованиям убедительно показано, что умкалор (экстракт *Pelargonium sidoides*) обладает иммуномодулирующими свойствами. В частности, было установлено, что экстракт *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) стимулирует синтез интерферона- $\beta$  (INF- $\beta$ ), оказывая тем самым противовирусное действие (В.Г. Майданник, 2006; Koch et al., 2002). Специальные исследования показали, что EPs 7630 оказывает благотворный эффект при вирусных инфекциях благодаря модуляции системы интерферонов (Kolodziej et al., 2003). Как известно, IFN- $\beta$  обладает противовирусной активностью и способен стимулировать внутриклеточную продукцию ферментов, индуцирующих резистентное к вирусу состояние в соседних клетках. Кроме того, IFN- $\beta$  опосредует различные иммунорегулирующие эффекты, например, активацию естественных клеток-киллеров (Biron, 2001). Поэтому при острых вирусных инфекциях дыхательных путей стимулирующее действие EPs 7630 на синтез IFN- $\beta$  может быть еще одним существенным фактором, способствующим улучшению антивирусной защиты у больных, которые лечатся этим растительным лекарственным средством.

Основные подходы к лечению острого бронхиолита у детей, которые рассматриваются в рекомендациях Американской академии педиатров (American Academy of Pediatrics, AAP) и Шотландской межколлегиальной сетью обмена рекомендациями (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN), приведены в табл. 19.

Таблица 19

**Лечение бронхиолита у детей согласно рекомендаций AAP и SIGN**

Подходы к лечению	AAP	SIGN
Ингалируемый альбутерол (салбутамол)	Рекомендовано: нет Тест с помощью альбутерола может быть проведен. Препарат должен приниматься только тогда, когда имеются клинические доказательства его эффективности	Рекомендовано: нет
Ингалируемый адреналин	Рекомендовано: нет	Рекомендовано: нет
Ипратропия бромид	Рекомендовано: нет	Рекомендовано: нет
Системные кортикоステроиды	Рекомендовано: нет	Рекомендовано: нет
Ингалируемые кортикостероиды	Рекомендовано: нет	Рекомендовано: нет
Ингалируемый рибавирин	Рекомендовано: не для повседневного применения. Может предписываться для лечения детей, входящих в категорию с высоким риском серьезного течения болезни	Рекомендовано: нет
Антибиотики	Рекомендовано: нет	Рекомендовано: нет
Кислород	Рекомендовано: да (насыщение $O_2 < 90\%$ )	Рекомендовано: да (насыщение $O_2 < 92\%$ )
Дыхательная физиотерапия	Рекомендовано: нет	Рекомендовано: нет
Поверхностная назальная аспирация	Рекомендовано: да	Рекомендовано: да
Добавление жидкости	Рекомендовано: да (В случае затрудненного кормления)	Рекомендовано: да (В случае затрудненного кормления)

Основная лечебная тактика при бронхиолите направлена на поддержание нормальной оксигенации, адекватного водно-солевого баланса, а также на улучшение функции внешнего дыхания (Rakshi et al., 1994; Viswanathan et al., 2003).

**Оксигенотерапия** проводится при показателях SpO<sub>2</sub> крови ниже 92-90%, увлажненным кислородом интараназально или через маску (SIGN, 2006; Anil et al., 2010). В случае тяжелого течения бронхиолита, наличия признаков выраженной гипоксии, эпизодов апноэ целесообразно использовать СРАР-терапию (Continuous Positive Airway Pressure) (Martínon-Torres et al., 2006).

**Регидратационная терапия.** Проявления дегидратации при бронхиолите умеренные и связаны как с уменьшением потребления жидкости, так и с увеличением ее потерь при гипертермии и тахипноэ. Поэтому объем регидратационной терапии при бронхиолите определяется уровнем лихорадки и выраженностью тахипноэ (Schweich et al., 1992). Целью данной терапии является восстановление дефицита жидкости и поддержания электролитного баланса. Предпочтение отдается пероральной регидратации. Объем жидкости увеличивают в 1,5-2 раза по сравнению с суточной потребностью соответственно возрасту ребенка.

Инфузионная терапия проводится при снижении потребления жидкости за 24 часа <50% от обычного или невозможности проведения пероральной регидратации (SIGN, 2006; AAP, 2006). При проведении инфузионной терапии следует помнить, что чрезмерная регидратация при бронхиолите может способствовать формированию интерстициального отека легких, особенно в условиях гиперпродукции антидиуретического гормона (Rivers et al., 1981).

Для улучшения носового дыхания показана санация носоглотки солевыми растворами и электроаспиратором [D] (SIGN, 2006; AAP, 2006). Эффект от местных сосудосуживающих средств у детей первых месяцев жизни не доказан (AAP, 2006).

**Этиотропное лечение.** По данным Cooper et al. (2003) этиотропного лечения острого бронхиолита с доказательной эффективностью не существует. Единственным препаратом для этиотропного лечения РС-вирусной инфекции является рибавирин. Исследования показали, что рибавирин подавляет репликацию РС-вируса *in vitro*, но *in vivo* его эффективность не доказана [A] (Randolph et al., 1996). Согласно рекомендациям AAP рибавирин может применяться у детей с высоким риском осложнений, обусловленных сопутствующими заболеваниями (хронические заболевания легких, врожденные пороки сердца, недоношенные дети, дети с иммунодефицитными состояниями и онкологическими заболеваниями), при тяжелом течении заболевания, а также у детей, нуждающихся в ИВЛ. Кроме того, рибавирин показан пациентам с повышенным риском прогрессивного ухудшения течения бронхиолита: возраст менее 6 недель, врожденные пороки развития, болезни центральной нервной системы и метаболические расстройства (AAP, 2006).

По статистическим данным антибактериальная терапия назначается 34-99% детям с острым бронхиолитом (Kabir et al., 2009). При этом анализ результатов проведенных исследований показал, что применение антибактериальных препаратов у детей с острым бронхиолитом не имеет положительного влияния на динамику клинических симптомов заболевания и не уменьшают продолжительность пребывания пациентов в стационаре (Kabir et al., 2009; Kneyber et al., 2008; Mazumder et al., 2009). Применение антибиотиков в комплексном лечении острого бронхиолита у детей целесообразно в случае наличия у них признаков бактери-

альной инфекции [B] (SIGN, 2006; AAP, 2006). Кроме того, антибактериальная терапия может проводиться у детей первых 6-ти месяцев жизни, а также у детей с тяжелым течением заболевания и при наличии преморбидных состояний (родовая травма, гипотрофия, недоношенность и др.) (Tatochenko et al., 2010).

**Бронходилататоры.** Эффективность применения бронходилататоров у детей с острым бронхиолитом не доказана (Grewal et al., 2009).

**β<sub>2</sub>-агонисты (β<sub>2</sub>-адреномиметики).** Мета-анализ 9 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показал отсутствие клинического эффекта и сокращения сроков госпитализации при использовании β<sub>2</sub>-агонистов у детей с бронхиолитом (Chowdhury et al., 1995; Klassen et al., 1991). Поэтому не рекомендуется использовать β<sub>2</sub>-агонисты для лечения острого бронхиолита у детей [B] (SIGN, 2006; AAP, 2006).

В рекомендациях APP отмечается, что сальбутамол (альбутерол) может быть применен для лечения детей, больных бронхиолитом, после проведения диагностического теста (AAP, 2006). В таком случае, в качестве стартовой терапии, как правило, назначается сальбутамол в дозе 0,15 мг/кг на прием 3-4 раза в день (в возрасте до 1 года - не более 1,25 мг на ингаляцию). Дальнейшее использование препарата может быть продлено только при наличии четкой положительной динамики клинических симптомов. При отсутствии эффекта после применения нескольких доз сальбутамола бронхолитическая терапия должна быть прекращена (AAP, 2006).

**Антихолинергические препараты.** В двух неконтролируемых исследованиях было показано, что использование ипратропия бромида не влияет на улучшение клинического состояния пациентов с острым бронхиолитом (Chowdhury et al., 1995; Goh et al., 1997). Поэтому ни руководство APP, ни руководство SING не содержат рекомендаций по использованию ипратропия бромида с целью терапии острого бронхиолита у детей (SIGN, 2006; AAP, 2006).

**Адреналин.** В мета-анализе 14 рандомизированных контролируемых исследований было показано отсутствие клинического эффекта и сокращения продолжительности госпитализации у детей на фоне использования ингаляционных форм адреналина (эпинефрина) (Goebel et al., 2000; Hartling et al., 2003; Wainwright et al., 2003). Поэтому не рекомендуется применять адреналин для лечения острого бронхиолита у детей [A] (SIGN, 2006; AAP, 2006).

**Муколитические препараты.** Показано отсутствие положительного терапевтического эффекта на фоне применения данных препаратов (улучшение клинического состояния пациентов, сокращение продолжительности оксигенотерапии и срока пребывания в стационаре) (Wainwright et al., 2003; Nasr et al., 2001).

**Глюкокортикоиды (ГКС).** Согласно рекомендациям APP и SING, ингаляционные и/или системные глюкокортикоиды нецелесообразно использовать для лечения неосложненного бронхиолита у детей [A] (Muller et al., 1995; Luo et al., 2010). Показанием к применению ГКС при бронхиолите является выраженная дыхательная недостаточность II-III степени.

**Гипертонический солевой раствор (3% NaCl).** Доказано, что небулайзерная терапия гипертоническим солевым раствором эффективна при лечении детей, больных острым бронхиолитом. Считается, что 3% NaCl путем осмотического действия способствует уменьшению отека подслизистой пластинки и адвентиции бронхиол, снижению гиперсекреции слизистого секрета. Кокрановский обзор показал, что использование солевого раствора в комплексном

лечении данного заболевания способствует сокращению длительности госпитализации и снижению уровня клинических показателей у детей, больных бронхиолитом (Grewal et al., 2009; Mandelberg et al., 2003). Также были получены данные, свидетельствующие об эффективности применения 3% NaCl в комбинации с эпинефрином для лечения детей с бронхиолитом, по сравнению с больными, получавшими 0,9% NaCl + эпинефрин ( $p < 0,001$ ) (Sarrell et al., 2002).

**Пневмония** - это острое инфекционно-воспалительное заболевание паренхимы легких, характеризующееся инфильтративными изменениями легочной ткани и дыхательной недостаточностью (В.Г. Майданник и соавт., 2009).

Острая пневмония у детей проявляется инфекционным поражением альвеол, сопровождающееся воспалительной инфильтрацией паренхимы (нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами и т.п.), а также ее экссудацией, водно-электролитными и другими метаболическими нарушениями с патологическими сдвигами во всех органах и системах детского организма (В.Г. Майданник и соавт., 2009).

Пневмония остается актуальной медико-социальной проблемой. Эпидемиология внебольничных пневмоний на современном этапе характеризуется тенденцией к росту заболеваемости и летальности во всем мире. По данным ВОЗ ежегодно в мире диагностируется 155 млн. случаев заболевания внебольничной пневмонией среди детского населения. Внебольничная пневмония диагностируется примерно у 20 из 1000 детей первого года жизни, в 34-40 из 1000 детей дошкольного возраста, в школьном возрасте (5-9 лет) снижается до 20, а в подростковом возрасте (9-15 лет) ее частота снижается до 10 случаев на 1000 детей (Denny, Clyde, 1986).

**Классификация.** Классификация пневмонии у детей (табл. 20) утверждена на XII-м съезде педиатров Украины «Современные проблемы клинической педиатрии» (12-14 октября 2010 года, Киев).

**По происхождению различают следующие варианты острой пневмонии у детей:**

- Внебольничная (амбулаторная) – острая пневмония, возникшая у ребенка в обычных домашних условиях.
  - Нозокомиальная (госпитальная) – пневмония, развившаяся после 48 часов пребывания ребенка в стационаре при отсутствии какой-либо инфекции на момент поступления больного в стационар или в течение 48 часов после выписки.
  - Вентиляционная – пневмония, развивающаяся у больных, которым проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ). В зависимости от времени развития вентиляционные пневмонии бывают: ранние (возникают в первые 4 суток на ИВЛ) и поздние (позднее 4 суток на ИВЛ).
  - Внутриутробная (врожденная) – пневмония, возникающая в первые 72 часа жизни ребенка.
  - Аспирационная – пневмония, возникающая у больных после документированного эпизода массивной аспирации или у больных, имеющих факторы риска для развития аспирации.

Таблица 20

**Классификация пневмонии у детей (Ю.Г. Антипкин, В.Г. Майданник, В.Ф. Лапшин и соавт., 2011)**

Происхождение	Клинико-рентгенологическая форма	Локализация	Осложнения	Степень тяжести	Степень ДН	Течение
Внебольничная (амбулаторная)	Очаговая бронхопневмония	Односторонняя Двусторонняя Диффузная: - легкое; - доля; - сегмент	Неосложненная. Осложненная: токсичные; кардиореспираторные; циркуляторные; гнойные: - легочные (деструкция, абцесс, плеврит, пневмоторакс); - внелегочные (остеомиелит, отит, менингит, пиелонефрит и др.)	I II III IV V	ДН I ДН II ДН III	Острое (до 6 нед)  Затяжное (от 6 нед до 8 мес)
Нозокомиальная (госпитальная)	Сегментарная					
Вентиляционная: - ранняя; - поздняя.	Долевая (крупозная)					
Аспирационная						
При иммунодефиците.						
Внутриутробная (врожденная)						

**По клинико-рентгенологической форме выделяют:** очаговую, сегментарную, лobarную и интерстициальную пневмонии.

- Очаговая - вариант течения, при котором воспалительные инфильтраты на рентгенограмме имеют вид отдельных мелких очагов.
- Сегментарная (моно-, полисегментарная) - инфильтративные тени на рентгенограмме совпадают с анатомическими пределами сегмента (или сегментов).
- Лобарная (крупозная) - воспалительное поражение легочной ткани в пределах одной доли легкого.
- Интерстициальная - поражение легких с локализацией патологического процесса преимущественно в интерстициальной ткани.

**Этиология и патогенез.** *S. pneumoniae* (пневмококк) является наиболее частым бактериальным возбудителем внебольничной пневмонии у детей (18-28%). *Haemophilus influenzae* выступает этиологическим фактором пневмонии у 5% детей. Гораздо реже причиной пневмонии является стрептококк группы A, золотистый стафилококк (*S. aureus*). *Mycoplasma pneumoniae* (4-39%) и *Chlamydia pneumoniae* (0-20%) стоит на втором месте по встречаемости, после *S. pneumoniae*, среди детей дошкольного и школьного возраста, больных пневмонией. Вирусы вызывают развитие пневмонии в 14-35% случаев.

Общая этиологическая структура внебольничной пневмонии у детей представлена в табл. 21.

Таблица 21

**Этиологическая структура внебольничной пневмонии у детей**

<b>Вид возбудителя</b>	<b>Распространенность возбудителя</b>	<b>Редкие возбудители</b>
Бактерии	Streptococcus pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis	Staphylococcus pyogenes, анаэробна flora, Bordetella pertussis, Klebsiella pneumoniae, E.coli, Listeria monocytogenes, Neisseria meningitidis, Legionella, Pseudomonas aeruginosa
Микоплазмы	Mycoplasma pneumoniae	Не встречаются
Хламидии	Chlamydia trachomatis, Chlamydophila pneumoniae	Chlamydia psittaci
Простейшие	Не встречаются	Pneumocystis jiroveci
Вирусы	Респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа типа А, В, вирус парагриппа 1,2 и 3, аденоvirus, риновирус	Вирус герпеса 3 типа, энтеровирусы (Коксаки и ЕCHO), цитомегаловирус, Ебштейн-Барр вирус
Грибы	Не встречаются	Candida albicans, Aspergillus niger, Variotii Zaaminelli

Возникновение, развитие, течение и последствия пневмонии зависят от вирулентных свойств возбудителя и от степени иммунной реакции макроорганизма на инфекцию. В патогенезе пневмонии различают несколько последовательных фаз развития патологического процесса ( В.Г. Майданник, 2002):

- I фаза - проникновение микроорганизмов и первичной альтерации;
- II фаза - активация процессов неспецифического воспаления;
- III фаза - активация процессов СРО;
- IV фаза - нарушение патофизиологических механизмов регуляции дыхания;
- V фаза - дыхательная недостаточность и нарушения недыхательном функций легких;
- VI фаза - метаболические и функциональные нарушения органов и систем.

**Критерии диагностики.** Клинические симптомы типичных внебольничных пневмоний:

- Острое начало;
- Лихорадка выше 38,0°C более 3-х дней;
- Выраженный интоксикационный синдром;
- Кашель с выделением мокроты.

При осмотре следует обратить внимание на характерные признаки пневмонии:

• Явления дыхательной недостаточности без признаков обструкции - одышка, цианоз, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, тахикардия.

Эквивалентом одышки у новорожденных, недоношенных и детей первых месяцев жизни является ритмичное шевеление губами, кивание головой в такт дыханию, пена у рта, напряжение крыльев носа на вдохе и вздутие грудной клетки.

**Лечение** пневмонии должно быть комплексным и предполагает:

- воздействие на возбудителя заболевания;
- устранение воспаления и интоксикации;
- обновление дренажной функции бронхолегочного аппарата;
- нормализацию иммунобиологической реактивности;
- специальные методы и средства при осложнениях пневмоний.

**Антибактериальная терапия.** Лечение пневмонии у новорожденного ребенка всегда проводится в стационаре. Антибиотики вводятся парентерально. При ранних ВАП препаратом выбора является ампициллин (100-150 мг/кг/сут с интервалом 6 ч) в сочетании с аминогликозидами. В случаях предполагаемой резистентности можно использовать защищенный сульбактамом ампициллин. Цефалоспорины III поколения активны в отношении грамотрицательной флоры (но не листерий), поэтому их назначают при энтеробактериальной пневмонии (вместе с аминогликозидами). При микоплазмозе или хламидиозе применяют макролиды (табл. 22).

Таблица 22

**Антибиотикотерапия пневмонии у новорожденных детей**

Форма пневмонии	Этиология	Антибиотик	
		Выбора	Альтернативный
Ранняя ВАП	Стрептококк группы В, <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Listeria</i> spp., <i>S. aureus</i>	Ампициллин + аминогликозид; ампиллин/сульбактам +аминогликозид	Цефотаксим +аминогликозид
Поздняя ВАП	<i>P.aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Цефтазидим+аминогликозид; цефоперазон+аминогликозид; Антисинегнойный пенициллин+аминогликозид	

Эксперты Британского торакального общества (BTS) считают, что все дети с четкой клинически диагностированной внебольничной пневмонией должны получать антибиотики, как при бактериальной, так и при вирусной этиологии, поскольку их невозможно четко отличить друг от друга [C] (Harris et al., 2011).

Вместе с тем, эксперты Американского общества по детским инфекционным болезням (PIDS) и Американского общества специалистов по инфекционным заболеваниям (IDSA) считают, что не нужно проводить антибактериальную терапию детям дошкольного возраста с внебольничной пневмонией, так как вирусные патогены отвечают за большое количество клинических болезней [четкая рекомендация; доказательства высокого качества] (Bradley et al., 2011).

Согласно рекомендациям Американского общества по детским инфекционным болезням (PIDS) и Американского общества специалистов по инфекционным заболеваниям (IDSA) стартовая эмпирическая терапия типичных и атипичных внебольничных пневмоний у детей в амбулаторных и стационарных условиях приведена в табл. 23.

Следует также отметить, что согласно информации в «The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy» (2016), АБ препаратами первой линии лечения бактериальной внебольничной пневмонии у пациентов, особенно в регионах с низким уровнем вакцинации пневмококковой вакциной, являются цефалоспорины III генерации или амоксициллина клавуланат. Эксперты также считают, что продолжительность АБ терапии должна продолжаться еще в течение 3-5 дней после нормализации температуры тела.

Таблица 23

**Схема эмпирической антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей (Bradley et al., 2011; с дополнениями)**

Место лечения	Внебольничная пневмония бактериальной этиологии	Внебольничная пневмония атипичной этиологии
<b>Амбулаторно</b>		
Дети до 5 лет	<p>Амоксициллин при I-II степени тяжести перорально по 90 мг/кг/сутки за 2 приема.</p> <p>Альтернативно: амоксициллин клавуланат перорально (дозирование по компоненту амоксициллина 90 мг/кг/сутки за 2 приема)</p>	<p>Кларитромицин (15 мг/кг/сутки в 2 приема на протяжении 7-14 дней).</p> <p>Альтернативно: азитромицин перорально (10 мг/кг/день в первый день, в следующие 2-5 дней 5 мг/кг/сутки в один прием)</p>
Дети старше 5 лет	<p>Амоксициллин (перорально по 90 мг/кг/сутки за 2 приема до 4 г/сутки максимально) для детей с предполагаемой бактериальной внебольничной пневмонией, если нет клинического, лабораторного или рентгеновского доказательства, которое различает бактериальную внебольничную от атипичной внебольничной пневмонии, макролид может быть добавлен к β-лактамному антибиотику для проведения эмпирической терапии.</p> <p>Альтернативно: амоксициллин клавуланат перорально (компонент амоксициллина по 90 мг/кг/день за 2 приема до максимальной дозы в 400 мг/сутки, например, одна 2000 мг таблетка дважды в сутки ежедневно)</p>	<p>Кларитромицин (15 мг/кг/сутки в 2 приема до максимальной дозы 1 г/сутки на протяжении 7-14 дней) или доксициклин для детей старше 7 лет.</p> <p>Альтернативно: азитромицин (перорально по 10 мг/кг/сутки в первый день, в следующие 2-5 дней 5 мг/кг/сутки один раз в сутки до максимальной дозы в 500 мг в первый день, затем по 250 мг на протяжении 2-5 дней)</p>
<b>Стационарно (независимо от возраста)</b>		
Соматические отделения, минимальная резистентность пневмококка, сопутствующие заболевания, прием антибиотиков в последние 3 мес., пациенты, прошедшие полную вакцинацию коньюгатной вакцией от <i>Haemophilus influenzae</i> типа b и <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<p>Цефтриаксон (по 50-100 мг/кг/сутки в 1-2 приема) или цефтриаксон/сульбактам (по 50-70 мг/кг/сутки цефтриаксона в 1-2 приема) или цефотаксим (по 150 мг/кг/сутки в 3 приема)</p> <p>Дополнительно ванкомицин или клиндамицин для предполагаемого заболевания, вызванного внебольничный метициллин-устойчивый <i>S. aureus</i></p>	<p>Кларитромицин (добавка к β-лактамам, если диагноз атипичной пневмонии сомнителен); доксициклин для детей старше 7 лет;</p> <p>Альтернативно: азитромицин; левофлоксацин для, достигших ростовой зрелости, или которые не переносят макролиды</p>
Отделения интенсивной терапии, локальная значительная резистентность пневмококка, осложненная пневмония, пациенты, не прошедшие иммунизацию на <i>H. influenzae</i> тип b и <i>S. pneumoniae</i>	<p>Цефтриаксон или цефотаксим; в добавок к ванкомицину или клиндамицину для пациентов с предполагаемым заболеванием, вызванным внебольничный метициллин-устойчивый <i>S. aureus</i>.</p> <p>Альтернативно: левофлоксацин (по 16-20 мг/кг/сутки в 2 приема для детей от 6 мес до 5 лет и 8-10 мг/кг/сутки, однократно детям 5-16 лет в/в; максимальная суточная доза 750 мг); дополнение к ванкомицину или клиндамицину для предполагаемого заболевания, вызванного внебольничный метициллин-устойчивый <i>S. aureus</i></p>	<p>Кларитромицин (добавка к β-лактамам, если диагноз атипичной пневмонии сомнителен); доксициклин для детей старше 7 лет;</p> <p>Альтернативно: азитромицин; левофлоксацин для, достигших ростовой зрелости, или которые не переносят макролиды</p>

**Ступенчатая антибактериальная терапия** внебольничных пневмоний у детей, особенно в случаях госпитализации, предусматривает на первом этапе назначение антибактериальных препаратов парентерально, а в дальнейшем, после достижения клинического эффекта, переход на введение того же антибактериального препарата внутрь. Как правило, возможность перехода на пероральный прием антибиотика возникает через 2-4 дня от начала лечения.

Основные критерии для перехода на пероральное введение антибиотика:

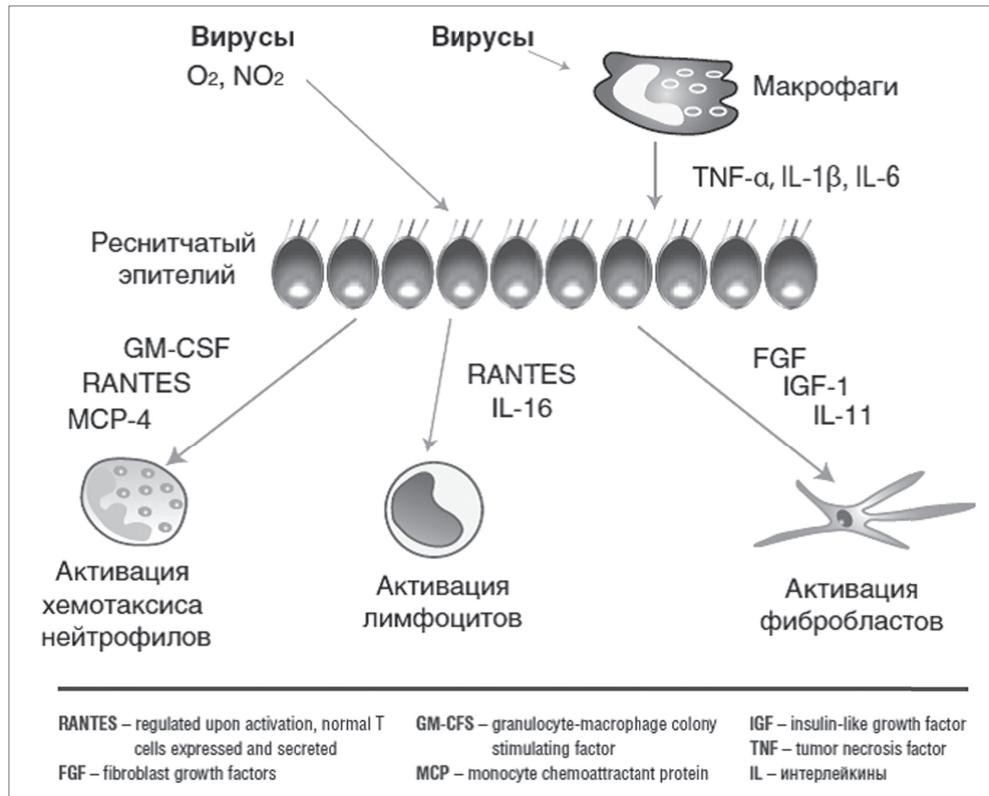
- Нормальная температура во время двух последовательных измерений с интервалом 8 ч;
- Уменьшение выраженности одышки;
- Нормальное сознание;
- Положительная динамика других симптомов заболевания;
- Отсутствие нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте;
- Согласие (настроенность) пациента на пероральный прием препаратов.

Согласно рекомендациям Американского общества по детским инфекционным болезням (PIDS) и Американского общества специалистов по инфекционным заболеваниям (IDSA) для лечения внебольничной пневмонии у детей, госпитализированы в соматические отделения, при минимальной резистентности пневмококков, сопутствующих заболеваниях и приеме антибиотиков в последние 3 мес. наиболее оптимально использовать такие парентеральные препараты цефалоспоринового ряда, как цефтриаксон и цефотаксим. Их антимикробный спектр во многом похож и охватывает почти всех возбудителей тяжелых внебольничных инфекционных заболеваний, в том числе и бактериальных инфекций дыхательных путей. В дальнейшем, при наличии соответствующих показаний можно переходить на пероральный прием препарата цефодокс.

**Патогенетическая терапия. Оксигенотерапия.** Пациентам, с внебольничной пневмонией с насыщением кислородом  $\leq 92\%$  при дыхании воздухом, необходимо вводить дополнительно кислород через носовые катетеры, с помощью легочного автомата, купола для кислородной терапии или маски, чтобы поддерживать насыщение кислородом  $> 92\%$  [B] (Harris et al., 2011). При этом поток кислорода должен составлять 2 л/мин, его концентрация зависит от метода ингаляции: при использовании носовых катетеров – 30-35%, носового катетера – 35-40%, назофарингеального катетера – 45-60%.

**Противовоспалительная терапия.** Как известно, в основе воспалительной реакции лежит действие биологически активных веществ, в частности, цитокинов. Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма [Г.Ф. Железникова, 2009]. Сейчас известно более 100 биологически активных веществ, относящихся к семейству цитокинов [Llina et. al, 1988]. Недавние исследования показали, что уровни провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$  и интерферон (INF- $\gamma$ ) были значительно повышены при внебольничной пневмонии и их уровень коррелирует с тяжестью заболевания (Cheng et al., 2013).

Цитокины играют главную роль в развитии воспалительной реакции при ОРЗ. Так, первейшим звеном, включающимся в ответ на проникновение в организм инфекционного агента, есть продукция  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферона, фактора некроза опухоли (ФНО), разных интерлейкинов (в том числе ИЛ-1 и ИЛ-2) (рис. 4).

**Рис. 4. Роль цитокинов в формировании воспаления при ОРВИ**

Повышение уровня ИЛ-6 вызывает индукцию лихорадки, а также Th2 иммунный ответ; интерферон, ИЛ-1, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  усиливают экспрессию молекул адгезии ICAM-1; ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 повышают секрецию муцина, ИЛ-8 усиливает хемотаксис. Кроме того, интерферон и ФНО- $\alpha$  повышают экспрессию цитозольной фосфолипазы A<sub>2</sub>, а ИЛ-4 усиливает активность 5-липооксигеназы – ферментов цикла арахидоновой кислоты, непосредственно участвующих в синтезе простагландинов и лейкотриенов (табл. 24).

Такой механизм развития раннего иммунного ответа при острых респираторных инфекциях был подтвержден в ряде научных работ. В исследовании с участием 19 добровольцев, экспериментально зараженных вирусом гриппа А (Техас/36/91(H1N1), были изучены уровни интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), интерферона- $\alpha$  (ИФН), трансформирующего фактора роста (ТФР- $\beta$ ) и фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в динамике течение болезни (Hayden et al., 1998). В результате исследования было установлено, что уровни ИЛ-6 и ИФН- $\alpha$  резко повышались уже на 2-й день, а их концентрация непосредственно коррелировала с вирусными титрами, уровнем лихорадки, секрецией слизи и многими другими признаками ОРВИ. Повышение уровня ФНО- $\alpha$  отмечалось на 3-4-й день на фоне снижения вирусных титров и признаков воспаления.

Таблица 24

**Биологическое действие цитокинов при ОРВИ**

Цитокины	Функция при ОРВИ
ИФН-γ, TNF-α, ИЛ-1β, ИЛ-4	Усиливают экспрессию молекул адгезии ICAM-1
ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6	Повышают секрецию муцина
ФНО-α	Стимулируют активность NO-синтазы, пирогенное действие
ФНО-α, ИЛ-1β	Усиливают секрецию ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-11
ИЛ-6	Индуцируют Th2 иммунный ответ, пирогенное действие
ИФН-γ	Усиливают экспрессию HLA-DR, активируют NK-клетки
ИЛ-4	Усиливают активность 5-липооксигеназы
ИЛ-8	Усиливают хемотаксис, маркер поражения нижних дыхательных путей

Уровень ИЛ-8 увеличивался на 4–6-й день и был связан с патологическими изменениями нижних дыхательных путей (Hayden et al., 1998). В другом исследовании, проведенном с участием 273 детей в возрасте до 1 года, была продемонстрирована зависимость между этиологией респираторной инфекции и повышением содержания определенных цитокинов. При этом было показано, что наиболее значительно уровень всех цитокинов повышается при гриппе.

Перечисленные цитокины синтезируются в очаге воспаления главным образом макрофагальными клетками. Их биологическое действие приводит к активации эндотелия и повышению проницаемости сосудов, а также усилинию проокоагулянтной активности (Cortijo et al., 1998). При этом происходит высвобождение низкомолекулярных медиаторов воспаления, таких, как гистамин, простагландины и др., отвечающих за развитие воспалительной реакции в полной мере. Так, в ответ на первичную альтерацию повышается концентрация свободного гистамина в очаге воспаления в первые минуты. В работе Skoner et al. (2001), которая проводилась с участием 15 здоровых добровольцев, было показано, что на 2–5-е сутки после экспериментального инфицирования вирусом гриппа А путем его интраназального введения у них отмечалось выраженное повышение уровня экскреции гистамина и его метаболитов с мочой. Под действием гистамина происходит местное расширение мелких сосудов, повышение их проницаемости за счет сокращения эндотелиальных клеток, что приводит к развитию экссудации и отека. Кроме того, гистамин вызывает хемотаксис эозинофилов и торможение функций Т-лимфоцитов (В.С. Козлов и соавт., 2003).

Большую роль в прогрессировании воспалительной реакции играют простагландинны, которые, будучи сильными вазодилататорами, усиливают гиперемию, а значит, и экссудацию. Они играют ключевую роль в модуляции воспалительного процесса, образуя двунаправленную регуля-

цию экссудации, миграции и дегрануляции лейкоцитов, а также фагоцитоза. Так, например, простагландин E2 способен потенцировать развитие отека, вызванного гистамином или брадикинином (Hollaren, 1998).

Воспаление слизистой оболочки дыхательных путей при респираторной инфекции приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса и функции внешнего дыхания. При этом поражение эпителия бронхов сопровождается стимуляцией парасимпатических нервных окончаний и гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов с развитием гиперсекреции за счет повышения концентраций ионов натрия и хлора, а также увеличения количества межклеточной жидкости (Shelhamer et al., 1995).

Длительное воспаление может привести к глубокому поражению эпителия респираторного тракта, создавая этим условия для активации аутофлоры и вторичной колонизации бактерий с развитием осложнений.

Таким образом, лечение острых респираторных инфекций должно включать патогенетическую терапию, направленную на уменьшение проявлений воспаления дыхательных путей, обновление мукоцилиарного клиренса и улучшение функции внешнего дыхания. В связи с этим актуальным является применение целенаправленной противовоспалительной терапии в лечении ОРЗ у детей.

В лечении воспалительных заболеваний бронхолегочной системы ведущее место занимает Эреспал (фенспирида гидрохлорид; производитель компания Сервье, Франция).

В отличие от других препаратов, которые используются в терапии воспалительных заболеваний респираторного тракта и имеют ограниченное селективное действие, действие фенспирида направлено на все патогенетические механизмы развития и прогрессирования воспалительной реакции в дыхательных путях (Jankowski, 2002).

Обладая выраженной противовоспалительной активностью, Эреспал® по своему химическому составу и фармакологическим свойствам не является стероидным препаратом или НПВП.

Эреспал® является антагонистом гистаминовых H<sub>1</sub> рецепторов и α<sub>1</sub>-адренорецепторов (Evrar et al., 1991; Jankowski, 2002). Препарат блокирует H<sub>1</sub>-гистаминовые рецепторы, уменьшая этим биологическое действие гистамина – спазм гладкой мускулатуры бронхов, отек слизистой оболочки, катаболизм арахидоновой кислоты (Du Buske, 1996; Quartulli et al., 1998). Фенспирид также блокирует α<sub>1</sub>-адренорецепторы, что приводит к бронходилатации (Advenier, 1988; Jankowski, 2002). Блокада α<sub>1</sub>-адренорецепторов сопровождается угнетением активности секреторных клеток бронхиального дерева с понижением количества бронхиального сокрета (Jankowski, 2002; Laude et al., 1995; Khawaja et al., 1999; Bee et al., 1995). Доказано, что фенспирид ингибирует образование цГМФ (Cyclic guanosine monophosphate) и цАМФ (Cyclic adenosine monophosphate), вторичных посредников внутриклеточной сигнальной трансдукции, снижая таким образом вышеизложенные реакции слизистых оболочек дыхательных путей (Jankowski, 2002; Cortijo et al., 1998).

Кроме того, было доказано, что он снижает уровень образования эйкозаноидов (лейкотриенов и простагландинов) и провоспалительных цитокинов. Так, Эреспал® ингибирует активность фосфолипазы A<sub>2</sub> путем блокирования транспорта ионов Ca<sup>++</sup> в клетку (Feray et al., 1994), в отличие от стероидных препаратов, усиливающих синтез белка-ингибитора. Дефицит ионов кальция тормозит активность фосфолипазы A<sub>2</sub>, тем самым замедляя каскад трансформации арахидоно-

вой кислоты и снижая образование простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов (В.С. Козлов и соавт., 2003). В результате уменьшается воспалительная реакция слизистых оболочек за счет нормализации процессов на уровне микроциркуляторного русла.

Эреспал® замедляет секрецию цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли ( $\text{ФНО-}\alpha$ ), имеющего выраженное противовоспалительное действие, и стимулирует секрецию муцина эпителиальными клетками бронхиального дерева (De Castro et al., 1995; Cunha et al., 1993; Llina et al., 1988). Кроме того, Эреспал® ингибирует образование факторов хемотаксиса и ИЛ-8, тем самым уменьшая миграцию клеток к очагу воспаления, что значительно замедляет процессы альтерации респираторного эпителия (Ervard et al., 1986).

Таким образом, воздействуя на основные патологические механизмы (рис. 5), которые приводят к развитию воспалительной реакции в дыхательных путях, Эреспал® уменьшает степень проявления клинических симптомов воспаления при ОРЗ: уменьшает отек слизистой оболочки бронхов, снижает гиперсекрецию слизи, улучшает мукоцилиарный транспорт, уменьшает гиперреактивность бронхов и степень обструкции дыхательных путей, делает кашель более продуктивным.



**Рис. 5. Действие Эреспала на разные звенья воспалительного процесса при ОРЗ**  
(А.В. Почивалов, С.А. Никифорова, 2002)

Нами (В.Г. Майданник и соавт., 2007) были изучены клиническая эффективность и переносимость Эреспала у детей с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы. В исследовании принимали участие 30 детей в возрасте от 1,5 до 17-ти лет с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. Все дети одновременно с этиотропной и симптоматической терапией получали патогенетическую терапию, включающую применение Эреспала. По результатам исследования в группе больных с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей отмечалась положительная динамика уже на 3-и сутки применения Эреспала. Так, у 54% больных температура тела снизилась до субфебрильных цифр, у 45% – сохранился кашель, но из частого и сухого он трансформировался во влажный и продуктив-

ный. На 7-й день с начала лечения только у 18% детей отмечались выделения из носа, тогда как другие признаки ОРВИ отсутствовали. В группе больных с острым бронхитом на фоне применения Эреспала на 3-и сутки лечения повышение температуры тела и выделения из носа отмечались у 25% детей, кашель сохранялся у 88% больных, но его частота и характер изменились: он стал редким и продуктивным. Анализ динамики сухого кашля в группе больных с острым бронхитом, получавших Эреспал, показал, что у 63% детей кашель прекратился на протяжении 6( $\pm 2$ ) дней, а у остальных 37% детей сухой кашель трансформировался во влажный на протяжении 4( $\pm 1$ ) дней и прекратился на протяжении 10( $\pm 2$ ) дней. При этом, в результате приема Эреспала, не наблюдалось увеличение отделения мокроты из бронхиального дерева. Одышка и аускультативные признаки обструкции у большинства больных с острым бронхитом исчезали на 3-и сутки на фоне монотерапии Эреспалом без применения бронхолитических препаратов.

Таким образом, анализ динамики клинической симптоматики при всех изученных заболеваниях свидетельствует, что эффект Эреспала наблюдается с 3–4-х суток, достигая максимума на 8–10-е сутки от начала терапии.

Эреспал выпускается в виде двух форм: таблеток, содержащих 80 мг фенспирида, и сиропа во флаконах по 150 мл (в 1 мл сиропа содержится 2 мг фенспирида).

Эреспал хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), а максимальная концентрация препарата в плазме достигается через 6 часов после приема препарата внутрь. Период полувыведения составляет 14–16 часов независимо от путей введения. Выводится препарат в основном с мочой через почки (90%) и через кишечник (10%) (Montes et al., 1993).

Применение Эреспала показано всем пациентам с острыми воспалительными заболеваниями дыхательных путей, а именно при:

- рините;
- ринофарингите;
- ларингите;
- трахеите;
- остром бронхите (простом и обструктивном);
- комплексной терапии негоспитальной пневмонии.

Противопоказанием к применению Эреспала является непереносимость любого из составляющих препарата, дети до 2-х лет. Режим дозирования препарата:

Детям препарат назначается в сиропе. Суточную дозу необходимо разделить на 2-3 приема. Рекомендованная суточная доза составляет 4 мг/кг (2 мл/кг) массы тела.

Дети от 2-х до 12-ти лет: суточная доза не должна превышать 60 мл, что соответствует 120 мг фенспирида гидрохлорида в сутки.

Дети от 12-ти до 18-ти лет: суточная доза не должна превышать 90 мл, что соответствует 180 мг фенспирида гидрохлорида в сутки. Продолжительность лечения определяется врачом индивидуально.

**Регидратационная терапия.** Значительных потерь жидкости при пневмонии нет (кроме потерь при перспирации), поэтому оральная регидратация назначается при физиологической потребности у всех больных с неосложненной пневмонией и у 80-90% больных с осложненной пневмонией. Предпочтение отдается оральной регидратации. Объем жидкости в сутки для детей до года

с учетом грудного молока или молочных смесей составляет 140-150 мл/кг массы. С этой целью рекомендуется использовать глюкозо-солевые растворы, в частности регидрон.

**Симптоматическая терапия. Муколитические препараты.** Одним из наиболее частых симптомов при пневмонии, который ухудшает качество жизни пациентов и может быть причиной значительных осложнений, является кашель. Клиническая эффективность противокашлевых средств определяется механизмом их специфического действия. Рациональный выбор средств для лечения кашля с учетом причины возникновения кашля, его характера и особенностей течения воспалительного процесса в органах дыхания позволяет ликвидировать кашель или эффективно им управлять.

Углубленное изучение фармакологических свойств фитопрепаратов, применяемых при лечении кашля, дает основания выделить среди многих представленных в Украине медикаментов, лекарственные средства, получаемые из лекарственного плюща (*Hedera helix L.*). Препарат проспан сочетает в себе отхаркивающие свойства (секретомоторные, муколитические, мукокинетични), противовоспалительное действие и выраженную бронхолитическое активность. Именно в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях было доказано бронхолитический эффект препарата (В.Г. Майданник и соавт., 2006).

Изучение эффективности и безопасности проспана в клинических исследованиях позволило определить муколитическую активность препарата, которая сопоставима с синтетическим муколитиком амброксол. Препарат подавляет синтез медиаторов воспаления (в частности обратно блокирует гиалуронидазу и эластазу) и производит антиэксудативное, ангиопротекторное и противовоспалительное действие при воспалительных процессах дыхательных путей. Уже через 3 часа после применения проспан проявляет бронхолитическое действие, аналогичное ингаляции 2 доз селективного бета-2-адреномиметика фенотерола. Доказано прямое миотропное спазмолитическое действие препарата на изолированных гладкомышечных препаратах кишечника кролика и кошки (В.Г. Майданник и соавт., 2006).

**Жаропонижающие препараты.** Лихорадку при многих инфекционных заболеваниях, в частности при пневмонии, следует рассматривать как фактор, стимулирующий защитные силы организма. Поэтому жаропонижающие средства систематически не назначаются, поскольку это может осложнить оценку эффективности антибактериальной терапии.

Показаниями к медикаментозной терапии лихорадки являются:

- Температура тела выше 39°C;
- Плохая переносимость повышенной температуры (мышечная ломота и/или сильная головная боль и т.д.);
- Повышение температуры до 38°C у детей младше 3 месяцев, с фебрильными судорогами в анамнезе и заболеваниями центральной нервной системы или хроническими декомпенсированными заболеваниями сердца, почек и т.д.;
- Значительная централизация кровообращения.

**Физиотерапия.** В двух рандомизированных контролируемых исследованиях, которые были проведены с участием взрослых и детей, показано, что физиотерапия практически не влияет на продолжительность госпитализации, лихорадки или результаты рентгенографического обследования грудной клетки у пациентов с пневмонией (Levine, 1978; Britton et al., 1985). Обобщая результаты исследований, упомянутых выше, Stapleton (1985) пришел к выводу, что физиотерапия не приносит пользы больным пневмонией [Ib].

## **Лечение и профилактика осложнений острых респираторных инфекций в детском возрасте.**

В связи с отсутствием эффективной этиотропной терапии ОРВИ, все большое внимание уделяется опосредованным механизмам воздействия, в частности повышение ответа неспецифических факторов иммунитета, направленных на элиминацию возбудителя. Проводимые рамдомизированные плацебоконтролируемые мультицентровые исследования показывают положительный клинический эффект иммуномодулирующих препаратов на основе растительных компонентов в комплексной терапии острых заболеваний респираторного тракта (Wystenberg et al., 2000).

Одним из препаратов, обладающих иммуностимулирующим и иммунномодулирующим эффектами, является эсберитокс (Esberitox®). В качестве активных веществ препарат содержит природный сухой экстракт четырех растительных компонентов -*Baptisiae tinctoriae*, *Echinaceae pallidae*, *Echinaceae purpureae*, *Thujae occidentalis* смешанных в установленной пропорции за одинократный процесс экстрагирования (технология смешанной экстракции). Таким образом, одна таблетка содержит: 3.2 мг природного сухого экстракта (DER: 4 - 9:1) из корней *Baptisiae tinctoriae*/корней *Echinaceae pallidae*/корней *Echinaceae purpureae*/травы *Thujae occidentalis* в соотношении 4.92:1.85:1.85:1; экстракционный растворитель: этанол 30% (об/об). Препарат используется в качестве поддерживающей терапии при респираторных вирусных заболеваниях. Суточная доза таблеток эсберитокса для детей устанавливается в зависимости от возраста.

Таблетки эсберитокса, как растительный экстракт, содержит совокупность компонентов, каждый из которых может быть в различной степени вовлечен в фармакодинамические эффекты препарата. Корни и трава эхинацеи содержат эфирное масло, смолы, фитостерины, углеводы, изобутиламиды, жирное масло. В растении обнаружено 7 групп биологически активных веществ: полисахарида, флавоноиды, производные кофеиновой кислоты, эссенциальные липиды, алкиламиды, витамины и микроэлементы [55]. Активные компоненты эхинацеи индуцируют неспецифический иммунный ответ – главным образом хемотаксис гранулоцитов и активизацию фагоцитоза, чем объясняется бактериостатический (угнетает рост стафилококков, стрептококков, кишечной и др.), бактерицидный и противовирусный эффекты, особенно в отношении респираторных вирусов и герпеса (В.Г. Майданник и соавт., 2015). Известно, что древесина туи (*Thuja occidentalis*) содержит до 0,12% эфирного масла, флавоноиды группы флаван-3-олу, дубильные вещества, большое количество смолы, туйн, пилиен, пинин, следы сапонинов, флавоноиды, аромадендрин и токсифолин, пинипикрин. Кроме того, тuya обладает выраженным иммуностимулирующим действием – активирует фагоцитоз, усиливают выработку Т-клеток, увеличивают синтез интерлейкина-2, ускоряют дифференцирование В-лимфоцитов (В.Г. Майданник и соавт., 2015). Эфирное масло туи обладает выраженным бактериостатическим, фунгистатическим действием и противовирусной активностью [55]. Экстракт из корней баптизии красильной (*Baptisiae tinctoriae*) главным образом влияет на гуморальный иммунитет – ускоряет пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов в плазматические клетки и антителообразование M и G классов.

Было показано, что иммуномодулирующий эффект активных компонентов препарата, в частности *Baptisiae tinctoriae* связан с полисахаридами и гликопротеинами, которые повышают уровень углеродного клиренса и фагоцитарного индекса. В проводимых исследованиях был показан хороший иммуностимулирующий эффект *Baptisia tinctoria* и *Thujae occidentalis*, которые способствуют повышению активности макрофагов как *in vitro* так и *in vivo*, увеличению антителообразования путём повышения митогенной активности и пролиферации клеток селезёнки, увеличению продукции окиси азота альвеолярными макрофагами, активности CD4 (T-хелперов), а также индуцировать продукцию

цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2,  $\alpha$ -и  $\gamma$ -интерферона у экспериментальных животных. Активация синтеза  $\alpha$ -интерферона позволяет использовать Эсберитокс в комплексной терапии и для профилактики респираторных заболеваний у часто болеющих детей у которых имеет место значительное снижение уровня в крови  $\alpha$ -интерферона (в 1,5 раза) (В.Г. Майданник и соавт., 2015).

Кроме того, было показано, что *Baptisia tinctoria* и *Thujuae occidentalis* способны непосредственно ингибировать репликацию вируса. В частности, проводимые исследования показали, что применение водно-спиртового экстракта Эсберитокс оказывает защитное действие на мышей инфицированных вирусом гриппа А. Особням, которым проводили лечение с использованием экстракта, статистически значимо увеличивалась выживаемость, снижались вирусные титры и уменьшались патологические изменения со стороны лёгких (В.Г. Майданник и соавт., 2015). *In vitro* введение высоких доз экстрактов полученных из *Echinaceae pallidae*, *Echinaceae purpureae* до момента инфицирования повышали устойчивость клеток к инвазии вирусом. Аналогичные результаты были получены в экспериментах с использованием экстракта *Thujuae occidentalis*. Использование перечисленых экстрактов не позволяет однозначно утверждать о их выраженной противовирусной активности *in vivo*, так как терапевтические дозы значительно ниже используемых в экспериментах, но при этом клиническая эффективность препарата при лечении ОРИ, была продемонстрирована в трех рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях (В.Г. Майданник и соавт., 2015).

Активные компоненты препарата Эсберитокс способны потенцировать действие антибиотиков – использование экстрактов *Baptisiae tinctoriae*, *Echinaceae pallidae*, *Echinaceae purpureae*, *Thujuae occidentalis* на ряду с проводимой антибактериальной терапией у пациентов во время обострения хронического обструктивного заболевания лёгких (ХОБЛ) позволяет получить более быструю положительную клиническую динамику заболевания по сравнению с группой, получающей только антибактериальные препараты. Синергизм препарата с антибиотиками возможно объяснить стимуляцией неспецифических факторов резистентности, в частности активации функций макрофагов. Также у пациентов с ХОБЛ, которые получали иммуномодулирующую терапию, значительно повышались показатели форсированного объёма выдоха (В.Г. Майданник и соавт., 2015).

В течение длительного срока клинического использования Эсберитокс Н, более 20 лет, не возникало проблем, связанных с безопасностью. Ни один из компонентов препарата Эсберитокс не имеет узкого терапевтического интервала, который предписывал бы детальные фармакокинетические исследования. Так как никакое специфическое вещество не может быть отнесено к медицинскому препарату, эффективность, кинетические исследования не могут быть ощутимо представлены. Соответственно, безопасность и эффективность препарата может быть корректно оценена без информации о кинетике. Фармакологические исследования безопасности *in vivo* на мышах (ноцицептивная система, холинергическая система, двигательная координация, взаимодействие ЦНС с барбитуратами), на крысах (психомоторное поведение, мочегонное действие), на кроликах (бронхоспазм), на гончих собаках (сердечно-сосудистая система) и *in vitro* (гладкие мышцы морских свинок) не дали клинически значимые показатели побочных действий эсберитокса, за исключением преходящего падения кровяного давления и частоты сердечных сокращений после внутривенного введения высокой дозы препарата гончим собакам.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о достаточно высокой клинической эффективности применения эсберитокса в комплексной терапии и профилактике у пациентов с острыми респираторными заболеваниями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым обструктивным (стенозирующим) ларинготрахеитом, эпиглottитом.- М., 2015:11.
2. Белобородова Н.В., Белобородов С.М. Кларитромицин в педиатрии. Рос. вестн. перинатол. и педиатрии 1999; 44(6): 51–60.
3. Гаращенко Т.И. Комплексные гомеопатические препараты в лечении воспалительных заболеваний ЛОР-органов. РМЖ. 2002; 10(20):
4. Майданник В.Г. Ефективність та безпечність застосування умкалору (EPs 7630) при гострому бронхіті за даними мета-аналізу. Педіатр., акуш. та гінекол. 2008; (6):5-12.
5. Майданник В.Г. Кларитромицин и его применение при патологии верхних дыхательных путей у детей. Межд. журн. педиатр., акуш. и гинекол. 2014; 5(1):58-67.
6. Майданник В.Г. Современные аспекты применения ибупрофена при лихорадке у детей. Медицинские новости.2005; (10):39-50.
7. Майданник В.Г. Современные макролиды и их применение в клинической практике.- К:ВБ «Авантост-Прим», 2012:326.
8. Майданник В.Г. Умкалор: Механізм дії та показання до застосування. Педіатр., акуш. та гінекол. 2006; (5):38-48.
9. Майданник В.Г., Дука К.Д., Качалова О.С. та ін. Ефективність та безпечність застосування проспану при гострому бронхіті у дітей. Педіатр., акуш. та гінекол. 2003; (4):21-26.
10. Майданник В.Г., Емчинская Е.А., Троицкая И.В. Эффективность применения растительных иммуномодуляторов при заболеваниях респираторного тракта. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2015; 8(1):124-131.
11. Майданник В.Г., Митин Ю.В. Диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний органов дыхания у детей. К: ООО „ИЦ Медпроминфо“; 2006: 288.
12. Майданник В.Г., Свойкіна С.Ю. Ефективність та безпечність застосування проспану при гострому бронхіті у дітей. Педіатр., акуш. та гінекол. 2006; (3):49-51.
13. Майданник В.Г., Свойкіна С.Ю. Клініко-лабораторна та функціональна ефективність лікування дітей, хворих на гострий бронхіт. Педіатр., акуш. та гінекол. 2009; 71(1):31-37.
14. Митин Ю.В., Гомза Я.Ю. Целесообразность применения в ЛОР-практике цефалоспоринов III поколения для приема внутрь. Журнал вушных, носовых и горловых хвороб. 2007; (2):59-63.
15. Петрова Л.Г. Новые возможности использования кларитромицина для лечения инфекций верхних дыхательных путей. Оториноларингология. Восточная Европа. 2012; 1(6):115-122.
16. Семенов Ф.В., Зинкин А.Н. Эпиглottит (у детей и взрослых). Методические рекомендации.- Краснодар, 2007:20.
17. Тельнер У. Острый эпиглottит: диагностика, лечение и профилактика. Российская ринология. 1996; (2—3):137-138.
18. American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media with Effusion. Otitis media with effusion. Pediatrics. 2004; 113(5):1412-1429.
19. American Academy of Pediatrics. Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Task Force on Pain in Infants, Children, and Adolescents. The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2001;108(3):793-797.
20. Bauernfeind A., Jungwirth R., Eberlein E. Comparative pharmacodynamics of clarithromycin and azithromycin against respiratory pathogens. Infection. 1995; 23(5):316-321.
21. Brook I. Acute Sinusitis in Children. Pediatr Clin N Am. 2013; 60:409–424.
22. Brook I. Treatment modalities for bacterial rhinosinusitis. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11(5):755-769.

23. Brook I, Frazier E.H., Foote P.A. Microbiology of the transition from acute to chronic maxillary sinusitis. *J Med Microbiol.* 1996; 45:372–375.
24. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54(8):e72-e112.
25. Cohen R, Levy C, Boucherat M. et al. A multicenter, randomized, double-blind trial of 5 versus 10 days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. *J Pediatr.* 1998;133(5):634–639.
26. Cohen R, Levy C, Boucherat M. et al. Five vs. ten days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(5):458–463.
27. Coker T.R., Chan L.S., Newberry S.J. et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *JAMA.* 2010; 304(19):2161-2169.
28. Daly K.A., Giebink G.S. Clinical epidemiology of otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(5 suppl):S31–S36.
29. DeMuri G.P., Wald E.R. Acute Bacterial Sinusitis in Children. *N Engl J Med* 2012; 367:1128-1134.
30. Dickson G. Acute Otitis Media. *Prim Care Clin Office Pract.* 2014; 41:11–18.
31. Dohar J, Giles W, Roland P, Bikhazi N, Carroll S, Moe R, et al. Topical ciprofloxacin/dexamethasone superior to oral amoxicillin/clavulanic acid in acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes. *Pediatrics.* 2006; 118(3):e561-569.
32. Frampton J.E., Brogden R.N., Langtry H.D. et al. Cefpodoxime proxetil: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992; 44(5):889-917.
33. Gerber M.A., Baltimore R.S., Eaton C.B. et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis. *Circulation.* 2009;119(11):1541-1551.
34. Hardy R.D., Rios A.M., Chavez-Bueno S. et al. Antimicrobial and immunologic activities of clarithromycin in a murine model of *Mycoplasma pneumoniae*-induced pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1614-1620.
35. Harmes K., Blackwood R.A., Burrows H. et al. Otitis Media: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2013; 88(7):435-440.
36. Hoberman A., Paradise J.L., Burch D.J. et al. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 16(5):463–470.
37. Klein J.O. Clarithromycin: where do we go from here? *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12(12 Suppl. 3): S148-S151.
38. Kozyrskyj A.L., Klassen T.P., Moffatt M., Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (9):CD001095.
39. Langlois D.M., Andreade M. Group A Streptococcal Infections. *Pediatrics in Review* 2011;32(10):423-430.
40. Liberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T. et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013; 131(3):e964–999.
41. Little P, Gould C, Moore M. et al. Predictors of poor outcome and benefits from antibiotics in children with acute otitis media: pragmatic randomised trial. *BMJ.* 2002; 325(7354):22.
42. Logan L.K., McAuley J.B., Shulman S.T. Macrolide Treatment Failure in Streptococcal Pharyngitis Resulting in Acute Rheumatic Fever. *Pediatrics.* 2012;129:e798–e802
43. Mandel E.M. et al. Efficacy of 20- Versus 10-Day Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media. *Pediatrics.* 1995; 96(1):5-13.
44. Marchetti F, Ronfani L, Nibali S.C. et al. Italian Study Group on Acute Otitis Media. Delayed prescription may reduce the use of antibiotics for acute otitis media: a prospective observational study in primary care. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005; 159(7):679–684.
45. McCarty J.M., Phillips A, Wiisanen R. Comparative safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(12):S122-127.
46. McIsaac W.J., White D, Tannenbaum D, Low D.E. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Can Med Assoc J.* 1998; 158:75-83.

47. Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A. et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114:155–212.
48. Nesbit C.E., Powers M.C. An evidence-based approach to managing acute otitis media. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2013; 10(4):1-26.
49. Pessey J.J., Gehanno P., Thoroddsen E. et al. Short course therapy with cefuroxime axetil for acute otitis media: results of a randomized multicenter comparison with amoxicillin/clavulanate. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18(10):854–859.
50. Pichichero M.E. Otitis Media. *Pediatr Clin N Am.* 2013; 60:391–407.
51. Pichichero M.E., Marsocci S.M., Murphy M.L. et al. A prospective observational study of 5-, 7-, and 10-day antibiotic treatment for acute otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 124(4):381–387.
52. Quinn J., Ruoff G.E., Ziter P.S. Efficacy and tolerability of 5-day, once-daily telithromycin compared with 10-day, twice-daily clarithromycin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis/pharyngitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther.* 2003;25(2):422–443.
53. Roblin P.M., Montalban G., Hammerschlag M.R. Susceptibilities to clarithromycin and erythromycin of isolates of Chlamydia pneumoniae from children with pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38: 1588-1589.
54. Sande M.A., Gwaltney J.M. Acute community-acquired bacterial sinusitis – continuing challenges and current management. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 3):151-158.
55. Seltenrich M., Capstick J., Bartlett C. Management of acute epiglottitis in an infant with a family history of malignant hyperthermia. *Canadian Journal of Anesthesia.* 2016; 63(4):503-504.
56. Shekelle P.G., Takata G., Newberry S.J. et al. Management of acute otitis media: update. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2010; (198):1–426.
57. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W. et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):1279–1282.
58. Siegel R.M., Kiely M., Bien J.P. et al. Treatment of otitis media with observation and a safety-net antibiotic prescription. *Pediatrics.* 2003; 112(3 pt 1):527–531.
59. Teng C., Nik-Sherina H., Na C. et al. Antibiotic prescribing for childhood febrile illness by primary care doctors in Malaysia. *J. Paediatr Child Health.* 2006; 42(10):612-617.
60. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2016. Editors: D.N. Gilbert, H.F. Chambers, G.M. Eliopoulos et al. 46-th edition. Publisher: Antimicrobial Therapy, Inc., Sperryville, VA, USA, 2016:254.
61. Venekamp R.P., Sanders S., Glasziou P.P. et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD000219.
62. Wald E.R., Applegate K.E., Bordley C. et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis in Children Aged 1 to 18 Years. *Pediatrics.* 2013;132(1):e262–e280.
63. Welsh L., Gaydos C., Quinn T.C. In vitro activities of azithromycin, clarithromycin, erythromycin, and tetracycline against 13 strains of Chlamydia pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 212-214.
64. Wessels M.R. Streptococcal Pharyngitis. *N Engl J Med.* 2011;364(7):648-655.
65. Wüstenberg P., Köhler G., Stammwitz U., Zepelin H.H. Phytopharmakonzur Immunmodulation. *Dtsch Apoth Ztg* 2000; 140: 2189-97
66. Zoorob R., Sidani M.A., Richard D. Fremont R.D. et al. Antibiotic Use in Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Am Fam Physician.* 2012;86(9):817-822.
67. Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R. Review of Macrolides (Azithromycin, Clarithromycin), Ketolids (Telithromycin) and Glycylcyclines (Tigecycline). *Med Clin N Am.* 2011; 95(4): 761–791.

# Ереспал®

Фенспірид

## **НОВИЙ ІМІДЖ ДОВЕДЕНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ**

## ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ І ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ



\* Детальну інформацію викладено в інструкції для медичного застосування препарату Ереспал®, таблетки та Ереспан®, сироп.

\*\*Для препарата Ереспал®, таблетки  
# Для препарата Ереспал®, сироп

Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтических працівників.  
Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Сервіс Україна»,  
01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24.

Для додаткової інформації відвідайте сайт: [www.servier.ua](http://www.servier.ua)

Представництво «Ле Лабораторія Сер'є» в Україні  
01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24/1  
Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 494-14-96

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Сер'є є Україна»  
01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24/1  
Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 494-14-96



# АББОТТ ПОМОГАЕТ ВЫСТРОИТЬ НАДЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ<sup>1</sup>



Фарингит  
и тонзиллит?

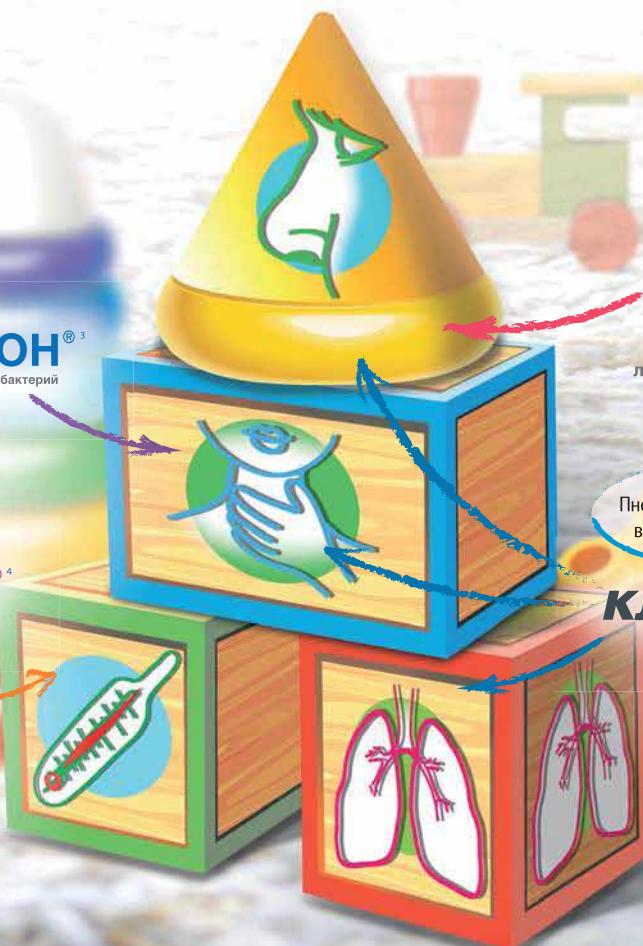


лизаты бактерий

Высокая  
температура?



ибупрофен



ОРИ и ее  
осложнения?<sup>7,8</sup>



лизаты бактерий

Пневмококк, атипичные  
возбудители, БГСА\*?



кларитромицин

\* Бета-гемолитический стрептококк группы А.

1. <http://www.abbott.com/press-releases/abbott-completes-separation-of-researchbased-pharmaceuticals-business.htm>.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата IPC 19<sup>®</sup>.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Имудон<sup>®</sup>.

4. Инструкция по медицинскому применению препарата Бруфен<sup>®</sup>.

5. Инструкция по медицинскому применению препарата Клацид<sup>®</sup>.

6. Рачина С. А., Странчанский Л. С. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т. 7, №4.

7. Татоненко В. К. Лечение острых респираторных заболеваний у детей // Лечебный врач, №7, 2005.

8. Заменская А. А. и др. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // Лечебный врач, №1, 2011.



**Abbott**

A Promise for Life