От редакции. В марте 2018 г. в Москве состоялось заседание Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии. Сохраним антибиотики для будущих поколений», в состав которого вошли представители ведущих российских научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждений, где обсуждались клинические рекомендации по рациональной антибактериальной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей у детей с учетом состояния антибиотикорезистентности в России. Резолюция Экспертного Совета была впервые опубликована в Приложении к журналу Consilium Medicum «Педиатрия» (2018; 3: 10–15): DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.10-15. Учитывая высокую актуальность этой проблемы для практического здравоохранения, специально для нашего журнала члены Экспертного Совета подготовили версию Резолюции, где внимание акцентируется на борьбе с ростом антибиотикорезистентности, а также принципах рациональной антибактериальной терапии внебольничных респираторных инфекций в педиатрической практике.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-145-150
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-145-150

РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА «ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ. СОХРАНИМ АНТИБИОТИКИ ДЛЯ БУДУЩИХ ПОКОЛЕНИЙ»

31 МАРТА 2018 г., МОСКВА

В Москве состоялось заседание Экспертного совета, в состав которого вошли представители ведущих российских научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждений. Главными направлениями в борьбе с ростом антибиотикорезистентности в настоящее время признаны вакцинопрофилактика и рациональное использование антибактериальных препаратов. Озвучены основные принципы рациональной антибактериальной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей у детей.

Ключевые слова: *совет экспертов, антибактериальная терапия, внебольничные инфекции, респираторные инфекции, дети.*

Цит.: *Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». 31 марта 2018 г., Москва. Педиатрия. 2019; 98 (1): 145–150.*

EXPERT COUNCIL RESOLUTION «PRINCIPLES OF RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY OF RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN. PRESERVE ANTIBIOTICS FOR FUTURE GENERATIONS».

MARCH 31, 2018, MOSCOW

A meeting of the Expert Council was held in Moscow, which included representatives of leading Russian research and educational medical institutions. The main directions in the fight against the growth of antibiotic resistance currently are vaccination and rational use of antibacterial drugs. The basic principles of rational antibacterial therapy of community-acquired respiratory infections in children are named.

Keywords: *expert council, antibacterial therapy, community-acquired infections, respiratory infections, children.*

Quote: *Expert Council Resolution «Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Preserve antibiotics for future generations». March 31, 2018, Moscow. Pediatria. 2019; 98 (1): 145–150.*

31 марта 2018 г. в Москве состоялось заседание Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии. Сохраним антибиотики для будущих поколений», в состав которого вошли представители ведущих российских научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждений, признанные экспертами в области профилактики, диагностики и лечения респираторных инфекций у детей: академик РАН, д.м.н., проф. Н.И. Брико; академик РАН, д.м.н., проф. Ю.В. Лобзин; член-корр. РАН, д.м.н., проф. Р.С. Козлов; д.м.н., проф. М.Д. Бакрадзе; д.м.н., проф. С.В. Сидоренко; д.м.н., проф. В.К. Таточенко; д.м.н., проф. РАН Н.А. Маянский; д.м.н., проф. РАН Т.В. Куличенко; к.м.н. Е.А. Вишнева; к.м.н. А.К. Геворкян.

Цель проведения Экспертного совета – обсуждение клинических рекомендаций по рациональной антибактериальной терапии (АБТ) внебольничных инфекций дыхательных путей у детей с учетом состояния антибиотикорезистентности (АБР) в России и индивидуальных

факторов риска (ФР) лекарственно-устойчивых возбудителей.

Согласно оценкам международных экспертов, АБР является причиной более 700 тыс смертельных случаев в мире ежегодно, из них 22 тыс случаев приходится на страны Европы, к 2050 г. эта цифра может увеличиться до 10 млн человек [1]. АБР имеет большое социально-экономическое значение, в развитых странах она рассматривается как угроза национальной безопасности. Правительством Российской Федерации 25 сентября 2017 г. утверждена разработанная Минздравом России «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.», которая определяет государственную политику по предупреждению и ограничению распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам, химическим и биологическим средствам [2].

В сдерживании темпов формирования АБР большое значение имеет вакцинопрофилактика. Расширение охвата вакцинацией и снижение частоты инфекционных заболеваний автоматически приводят к сокращению масштабов использования противомикробных препаратов. Вакцинация признана наиболее эффективным методом предупреждения пневмококковой инфекции [3, 4]. С 2014 г. в Национальный календарь профилактических прививок введена вакцинация против пневмококковой инфекции у детей, и в 2017 г. прививки от пневмококковой инфекции получили 83% детей в соответствии с графиком Национального календаря профилактических прививок [5]. С ростом охвата вакцинацией против пневмококка можно ожидать снижения уровня устойчивости за счет выхода из циркуляции резистентных вакцинных серотипов [6, 7].

Эксперты отметили потребность в массовой вакцинации против гемофильной палочки, а также необходимость усиления просвещения населения и медицинских работников в вопросах вакцинопрофилактики.

В России вопросы АБР находятся под пристальным вниманием крупных научно-исследовательских центров, в т.ч. Детского научно-исследовательского центра инфекционных болезней (руководитель – акад. РАН Лобзин Ю.В.), а также действует уникальная система мониторинга АБР (причем не только на уровне страны, но и на уровне регионов и городов) – карта АБР РФ (AMRmap). Этот Интернет-ресурс (http://map.antibiotic.ru) со свободным доступом представляет результаты многоцентровых исследований АБР, полученные НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России совместно с Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, открывает новые возможности комплексного оперативного мониторинга состояния АБР в РФ и актуальной информации об АБР в конкретном регионе, способствует рациональному выбору АБТ при инфекциях разной локализации. Эксперты отметили: для полноценного мониторинга распространения АБР требуются развитие инфраструктуры микробиологических лабораторий, внедрение новых эффективных методов диагностики профиля лекарственной устойчивости возбудителей инфекционных болезней, утверждение единых правил проведения микробиологических лабораторных исследований.

По поводу этиологической диагностики респираторных инфекций в амбулаторных условиях эксперты сформулировали четкие положения, считая необходимыми:

- экспресс-исследования на грипп и b-гемолитический стрептококк;
- исследования флоры из носа и зева при подозрении на дифтерию.

Все другие исследования (бактериоскопия, посевы, полимеразная цепная реакция, серологические исследования) в амбулаторных условиях нецелесообразны.

Состояние АБР основных возбудителей инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов

Основными возбудителями инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов в России у детей являются *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*.

S. pneumoniae (пневмококк) – наиболее распространенный возбудитель респираторных бактериальных инфекций у детей [8]. Выбор антибактериального препарата (АБП) для лечения респираторных бактериальных инфекций у детей определяется его активностью в отношении пневмококка.

Устойчивая тенденция последних лет – повсеместное снижение чувствительности пневмококков к макролидам. Резистентность пневмококков к эритромицину в США составляет 29,3% [9], Испании – 81,3% [10], Японии – 81,9% [11]. В России доля нечувствительных (по критериям Европейского комитета по тестированию на восприимчивость к противомикробным препаратам – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) к эритромицину пневмококков составила 33,2% в Санкт-Петербурге [12], 36,9% – по данным ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России [13]. В исследовании D. Biedenbach и соавт. [14] изучалась чувствительность возбудителей внебольничных инфекций к разным классам антибиотиков по критериям EUCAST и Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI) в 5 странах: Аргентина, Мексика, Венесуэла, Россия, Филиппины. Были получены данные о чувствительности 148 штаммов

пневмококка из 4 центров России от пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей. К кларитромицину и по критериям CLSI, и по критериям EUCAST уровень резистентности выделенных штаммов пневмококка составил 43,2%. К азитромицину по критериям CLSI резистентными были 43,2% штаммов пневмококка; по критериям EUCAST – 43,9% штаммов, чувствительными – только 56,1% штаммов. В рамках международного исследования SOAR [15] были изучены 279 штаммов пневмококка из 3 центров России за период 2014–2016 гг.: резистентными к азитромицину и кларитромицину были 31,2% штаммов (и по критериям CLSI, и по критериям EUCAST).

Наблюдается снижение чувствительности пневмококка к пенициллину: по критериям EUCAST у 32,4% штаммов в Санкт-Петербурге [12], у 34,6% штаммов – в исследовании ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» [13]. Резистентность пневмококка к амоксициллину по критериям CLSI составляет 3,5–8% [13, 14]. Следует отметить, что за последние годы значительно возросла минимальная подавляющая концентрация пенициллина и амоксициллина для 90% исследованных штаммов – до 1 мг/л [13].

H. influenzae (гемофильная палочка) – менее частый, но тоже значимый возбудитель бактериальных респираторных инфекций у детей. В странах с высокой распространенностью b-лактамаз-продуцирующих штаммов гемофильной палочки регистрируется, соответственно, высокий уровень резистентности этого возбудителя к незащищенным пенициллинам: в Китае – до 46,6% [16, 17], Корее – 51,9% [18], Японии – 57,9% [19], Румынии – 26% [20], Болгарии – 22% [21], Франции – 16,9% [22]. В России частота b-лактамаз-продуцирующих штаммов гемофильной палочки низкая: от единичных случаев в Санкт-Петербурге [23] до 5,6% – на Урале [24]. К амоксициллину резистентность штаммов гемофильной палочки (по критериям EUCAST), выделенных в РФ у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями, имеет тенденцию к росту: она возросла с 5,6% в 2012–2013 гг. [14] до 19% в 2014–2016 гг. [15]. Штаммов, резистентных к амоксициллину/клавуланату или не выявлено вообще [14, 24, 25], или их процент минимален – 2,2% [15].

M. catarrhalis (мораксела) – еще один возбудитель, который может участвовать в развитии бактериальных респираторных инфекций у детей. Почти все штаммы мораксел продуцируют b-лактамазы [23, 24]. Эксперты высказали сомнения в существовании самостоятельных заболеваний, обусловленных этим возбудителем, однако в комбинации с гемофильной палочкой и пневмококком мораксела может участвовать в развитии респираторных инфекций у детей, а также разрушать незащищенный амоксициллин. Это предопределяет неэффективность применения незащищенного амоксициллина для терапии инфекций, в развитие которых вовлечены моракселлы. К амоксициллину/клавуланату все штаммы мораксел демонстрируют 100% чувствительность [24].

Str. pyogenes (b-гемолитический стрептококк группы А) – возбудитель тонзиллофарингита. Устойчивости к b-лактамам среди b-гемолитических стрептококков группы А не описано, отмечается повышение устойчивости к макролидам. Так, в исследовании частоты и механизмов устойчивости к макролидам штаммов *Str. pyogenes*, выделенных в три периода (2011–2012 гг., 2013–2014 гг. и с января по ноябрь 2015 г.), наблюдали повышение уровня резистентности возбудителя к эритромицину с 5 до 16%, к 16-членным макролидам – с 2 до 10% [26].

Эксперты обсудили основные ошибки АБТ инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей и значение приверженности клиническим рекомендациям, подготовленным профессиональными сообществами и утвержденным Минздравом России (находятся в свободном доступе – официальный сайт Минздрава России, рубрикатор клинических рекомендаций, http://cr.rosminzdrav.ru).

Анализ врачебных назначений показал, что очень часто педиатры или вообще их не используют, или интерпретируют по-своему.

Основные проблемы следующие:

1. Необоснованные назначения АБП, что ведет к росту затрат на медицинскую помощь, увеличению риска нежелательных реакций, селекции АБР [1, 2]. Неоправданно частое использование системных АБП при респираторных инфекциях у детей остается чрезвычайно актуальным для России. По данным С.А. Рачиной и соавт., частота системной АБТ при неосложненных острых респираторных вирусных инфекциях составила в среднем 59,6% (причем в 8 из 18 городов АБП назначали в 100% случаев), АБП получали 96% пациентов с острым бронхитом, 81,9% – с острым средним отитом (ОСО) [27].

Показательны данные проекта «Аудит и поддерживающий мониторинг качества стационарной медицинской помощи детям в регионах РФ», проводимого ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». По результатам аудита 70 стационаров муниципального и регионального уровня 8 регионов страны, нерациональная АБТ имеет место у 45–68% госпитализированных детей. Антибиотики назначаются не менее чем в $^{2}/_{3}$ случаев госпитализации детей с острой патологией. В подавляющем большинстве детских стационаров системные АБП получают до 100% пациентов вне зависимости от диагноза, все дети с острым бронхитом, диареей, а также с фебрильной лихорадкой любого генеза. Стартовыми АБП в 95% случаев являются цефалоспорины III поколения, в остальных – амикацин, карбапенемы, цефалоспорины IV поколения.

В результате обучения врачей и регулярного мониторинга через год работы значительно снизился процент необоснованных назначений АБП, они стали больше соответствовать клиническим рекомендациям. Эксперты отметили важность проводимой работы и необходимость ее продолжения. Эксперты были единодушны – за нерациональное использование АБП (без показаний, не в соответствии с клиническими рекомендациями) должны следовать меры воздействия, включая административные (выговор, замечание) и материальные.

2. В рекомендациях ВОЗ [28] и национальных клинических рекомендациях стартовыми препаратами при лечении типичных (бактериальных) пневмоний [29], ОСО [30], бактериальных риносинуситов [31] и стрептококкового тонзиллита [32] у пациентов без факторов риска наличия лекарственно-устойчивых возбудителей является амоксициллин, у пациентов с такими факторами риска – амоксициллин/клавуланат. Макролиды рекомендованы только для лечения атипичных инфекций. Пероральные цефалоспорины III поколения (особенно популярный у педиатров цефиксим) в качестве стартовых препаратов рекомендованы только для лечения инфекций, вызванных грамотрицательной флорой (мочеполовые и кишечные инфекции).

В исследовании ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» убедительно показано отсутствие эффекта от антибиотиков, которые назначаются не в соответствии с клиническими рекомендациями [33].

Объектом исследования были дети, госпитализированные с диагнозом внебольничной пневмонии (n=261) и ОСО (n=225) в 2008–2015 гг. На амбулаторном этапе выбор стартового препарата соответствовал клиническим рекомендациям только у 52% детей с типичной пневмонией, у 42% – с ОСО и у 19% – с атипичной пневмонией: амоксициллин при типичной пневмонии назначался только у 4,5% детей, при ОСО – у 1% детей. У $^1/_3$ детей использовались макролиды, у $^1/_3$ – оральные цефалоспорины III поколения, чаще всего цефиксим. b-Лактамы назначались чаще при атипичной, макролиды – чаще при типичной пневмонии. Неправильный выбор стартового препарата предопределил неэффективность лечения: макролиды не дали эффекта при ОСО в 91,5% случаев, при типичной пневмонии – у 88,5% пациентов; цефиксим/цефтибутен – соответственно, у 92 и 61,5% детей.

3. Снижает эффективность лечения также несоблюдение дозировок амоксициллина и амоксициллина/клавуланата: в указанном выше исследовании в $^2/_3$ случаев эти препараты назначались в дозах ниже 45 мг/кг в сутки. При этом их эффективность составила всего 27% (отит) и 30% (пневмония), тогда как для доз выше 45 мг/кг в сутки она превышала 80%. Повышенные дозы этих препаратов (90 мг/кг в сутки) разрешены к применению в России (Государственный реестр лекарственных средств).

Рекомендации:

1. В результате обсуждения состояния АБР в России эксперты сформулировали рекомендации:

• для лечения респираторных инфекций у детей стартовыми препаратами являются амоксициллин и амоксициллин/клавуланат;

• макролиды не должны использоваться в качестве стартовых препаратов, исключение – атипичные инфекции и непереносимость b-лактамов;

• оральные цефалоспорины III поколения, в т.ч. цефиксим, также не должны применяться при респираторных инфекциях.

2. При назначении АБП следует учитывать индивидуальные факторы риска инфицирования лекарственно-устойчивыми возбудителями.

3. Главный фактор риска инфицирования лекарственно-устойчивыми возбудителями у детей (как и у взрослых) – прием АБП в течение предшествующих 3 мес, особенно если назначение АБП было неадекватным, в субоптимальной дозе и/или на слишком длительный срок [34]. Так, низкие дозы и длительные курсы лечения b-лактамными антибиотиками у детей оказались основными факторами риска колонизации пенициллин-резистентными штаммами пневмококка [35].

4. Другими факторами риска являются [36–38]:

• посещение детских дошкольных учреждений;

• контакт с детьми, которые посещают детские дошкольные учреждения;

• госпитализация в течение предшествующих 3 мес;

• проживание в интернатах, детских домах, учреждениях длительного ухода;

• состояния и заболевания, которые сопровождаются повышенной чувствительностью к инфекции (соответственно – частым назначением АБП), а именно:

– иммунодефициты;

– применение глюкокортикоидов, цитостатиков;

– сахарный диабет, хронические заболевания органов дыхания;

– лечение гемодиализом;

– недавние путешествия.

5. При лечении респираторных инфекций у пациентов с перечисленными факторами риска незащищенные пенициллины могут оказаться неэффективными, поэтому выбор стартовой терапии решается в пользу назначения препарата с более широкими микробиологическим спектром и терапевтическими возможностями – ингибитор-защищенного амоксициллина.

Дозы амоксициллина и амоксициллина/клавуланата не должны быть ниже 40–50 мг/кг в сутки, а при наличии индивидуальных факторов риска, а также при процессах в закрытых полостях (отит, синусит) – до 90 мг/кг в сутки.

Заключение

Рост устойчивости к АБП ключевого возбудителя респираторных инфекций пневмококка – глобальная мировая проблема. В последние годы в России также наблюдается отчетливая тенденция к снижению активности в отношении данного микроорганизма как макролидов, так и незащищенных пенициллинов.

Главными направлениями в борьбе с ростом АБР в настоящее время являются вакцинопрофилактика и рациональное использование АБП.

Решение проблемы необоснованного назначения АБП – жесткая регламентация терапевтической тактики федеральными клиническими рекомендациями, утвержденными главными профильными специалистами Минздрава России.

Практикующим врачам необходимы простые и удобные в работе клинические рекомендации по рациональной АБТ, а также современные действенные линии коммуникации (интерактивные информационные порталы, интернет-рассылки и др.).

Основные принципы рациональной АБТ внебольничных инфекций дыхательных путей у детей:

- назначать АБП только по показаниям;
- назначать АБП с учетом состояния АБР в России и в конкретном регионе;
- назначать АБП с учетом наличия индивидуальных факторов риска инфицирования лекарственно-устойчивыми возбудителями;
- ограничить использование макролидов, назначать их только при инфекциях, вызванных атипичными возбудителями, или непереносимости b-лактамов;
- не использовать пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим) для лечения инфекций дыхательных путей у детей;
- в качестве стартового препарата у пациентов с респираторными инфекциями использовать амоксициллин;
- у пациентов с факторами риска инфицирования лекарственно-устойчивыми возбудителями и/или высокой вероятностью участия b-лактамазпродуцирующих возбудителей использовать ингибитор-защищенный амоксициллин.

Литература

1. *O'Neill J.* Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. December 2014. http://amr-review.org/
2. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р.
3. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. Weekly Epidemiol. Rec. 2007; 82: 93–104.
4. Позиция ВОЗ по полисахаридной пневмококковой вакцине. Еженедельный эпидемиологический бюллютень. 2008; 83 (42): 373–384.
5. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Форма 6. 2017.
6. *Richter SS, Diekema DJ, Heilmann KP, et al.* Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58 (11): 6484–6489. DOI: 10.1128/AAC.03344-14
7. *Janoir C, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E.* Insight into resistance phenotypes of emergent non 13-valent pneumococcal conjugate vaccine type pneumococci isolated from invasive disease after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in France. Open Forum Infect. Dis. 2016; 3 (1): ofw020. DOI: 10.1093/ofid/ofw020
8. *Баранов А.А., Намазова Л.С., Таточенко В.К.* Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания – серьезная проблема современного здравоохранения. Педиатрическая фармакология. 2008; 5 (1): 7–12.
9. *Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ.* Trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumonia* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1–4. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2008; 11: 7–11.
10. *Perez Trallero E, Martin Yerrero JE, Mazon A, et al.* Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996–1997 to 2006–2007). Antimicrob. Agents Chemother. 2008; 54: 2953–2959.
11. *Inoue M, Farrell DJ, Kaneko K, et al.* Antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan during PROTEKT years 1–5 (1999–2004). Microb. Drug Resist. 2008; 14: 109–117.
12. *Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О. и др.* Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60 (1–2): 10–18.
13. *Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Пономаренко О.А. и др.* Динамика распространенности серотипов и антибиотикорезистентности носоглоточных пневмококков, выделенных у детей в 2010–2016 гг.: результаты ретроспективного когортного исследования. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (5): 413–423. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1806.
14. *Biedenbach DJ, Badal RE, Huang M-Y, et al.* In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study. Infect. Dis. Ther. 2016; 5: 139–153.
15. *Torumkuney D, Mayanskiy N, Edelstein M, et al.* Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. J. Antimicrob. Chemother. 2018; 73 (Suppl. 5): v14–v21.
16. *Wang H, Chen M, Xu Y, et al.* Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens associated with community-acquired respiratory tract infections in Asia: report from the community-acquired respiratory tract infection pathogen surveillance (CARTIPS) study, 2009–2010. Intern. J. Antimicrob. Agents. 2011; 38 (5): 376–383.
17. *Qin L, Zhou Z, Hu B, et al.* Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of Haemophilus influenzae isolated from community aquires respiratory tract infection patients in Shanghai city, China. J. Antimicrob. Agents 2012; 18 (4): 508–514.
18. *Bae SM, Lee JH, Lee SK, et al.* High prevalence of nasal carriage of b-lactamase-negative ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* in healthy children in Korea. Epidemiol. Infect. 2012; 30: 1–9.
19. *Yamaguch K, Ohno A, Ishii Y, et al.* In vitro susceptibilities to levofloxacin and various antibacterial agents of 12866 clinical isolates obtained from 72 centers in 2010. Jpn. J. Antibiot. 2012; 65 (3): 181–206.
20. *Todose C, Bumbacea D, Bogdan M,* Grupului BACTRO. Antibiotic resistance of *S. pneumoniae* and *H. influenza* strains isolated from patients with community acquired respiratory tract infections. BACTRO multicenter, multidisciplinary study. Pneumologia. 2011; 60 (1): 30–35.
21. *Setchanova LP, Kostyanev T, Markovska R, et al.* Serotypes, antimicrobial susceptibility and beta-lactam resistance mechanisms of clinical *Heamophilus influenzae* isolates from Bulgaria in a prevaccinations period. Scand. J. Infect. Dis. 2012; 19: 24–29.

22. *Dabernat H, Delmas C.* Epidemiology and evolution of antibiotic resistance of *Heamophilus influenzae* in children 5 years of age or less in France, 2001–2008: a retrospective database analysis. Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis. 2012; 31 (10): 2745–2753.

23. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. С.В. Яковлев, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальский, Т.В. Спичак, ред. М.: Престо, 2014.

24. *Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Блинова С.М.* Динамика антибиотикорезистентности у *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis*, вызывающих ЛОР-патологию и внебольничные бронхолегочные заболевания у детей на Среднем Урале. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (2): 168–175.

25. *Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др.* и группа исследователей проекта ПеГАС. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014; 16 (1): 57–59.

26. *Катосова Л.К., Лазарева А.В., Хохлова Т.А. и др.* Распространение и механизмы устойчивости к макролидам *Streptococcus pyogenes*, выделенных у детей. Антибиотики и химиотерапия. 2016; 61 (3–4): 23–29.

27. *Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К.*, исследовательская группа ПАТРИОТ. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармако-эпидемиологического исследования. Клиническая фармакология и терапия. 2016; 25 (2): 20–27.

28. WHO Model List of Essential Medicines for Children [Internet]. 6th List [updated 2017 March; cited 2017 Oct 9]. http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/6th_EMLc2017.pdf

29. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество. Межрегиональное педиатрическое респираторное общество. Федерация педиатров стран СНГ. Московское общество детских врачей. 2015.

30. Клинические рекомендации. Отит средний острый. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016.

31. Клинические рекомендации. Острый синусит. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016.

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

33. *Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Полякова А.С. и др.* Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (5): 425–430. DOI: 10.15690/pf.v13i5.1636

34. *Ferri M, Ranucci E, Romagnoli P, et al.* Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2017; 57 (13): 2857–2876. [Epub ahead of print].

35. *Huttner A, Harbarth S, Carlet J, et al.* Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. Antimicrob. Resist. Infect. Control. 2013; 2: 31.

36. *Versalovic J.* Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Vol. 1, 2. Washington: ASMPRESS, 2011.

37. *Катосова Л.К., Пономаренко О.А., Хохлова Т.А. и др.* Рост резистентности к макролидам Streptococcus pyogenes и определяющие ее молекулярные механизмы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотрапия. 2015; 17 (Прил. 1): 30.

38. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учетом факторов риска резистентной флоры. Резолюция совета экспертов. Справочник поликлинического врача. 2018; 1: 28–32.

РЕФЕРАТЫ

ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ ПО ПРИЧИНЕ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА В ВОЗРАСТЕ ДО 2 ЛЕТ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ

Задача исследования: сравнить количество госпитализаций, связанных с респираторно-синцитиальной инфекцией (РСИ), длительностью пребывания в стационаре (ДП) и потребностью в искусственной вентиляции легких у детей в возрасте до 2 лет с синдромом Дауна и детей без данного синдрома. Материалы и методы: изучены базы данных медицинских исследовательских центров за 2017 г. Были включены исследования, в которых представлены данные о госпитализациях, связанных с РСИ у детей в возрасте до 2 лет с синдромом Дауна и детей без синдрома Дауна. Данные были независимо извлечены в парах двумя рецензентами и синтезированы с помощью мета-анализа случайных эффектов. Результаты: по данным 10 исследований, включающих в общей сложности 1 748 209 детей, 12,6% детей с синдромом Дауна (491 из 3882) были госпитализированы в связи с РСИ. Наличие синдрома Дауна было связано со значительно более высоким риском госпитализации в связи с РСИ (относительный риск [ОР] 6,06; 95% ДИ 4,93–7,45; I2=65%, уровень средний). ДП в связи с РСИ (средняя разница 2,11 дня; 95% ДИ 1,47–2,75, дня I2=0%, уровень низкий), а также необходимость вспомогательной вентиляции (ОР 5,82; 95% ДИ 1,81–18,69; I2=84%, уровень низкий). Дети с синдромом Дауна без врожденного порока сердца (ОР 6,31; 95% ДИ 4,83–8,23, уровень средний) также имели значительно более высокий риск госпитализации в связи с РСИ. Риск госпитализации в связи с РСИ оставался значительным в подгруппе детей в возрасте до 1 года (ОР 6,25; 95% ДИ 4,71–8,28, уровень высокий). Выводы: госпитализация в связи с РСИ, ДП в условиях стационара и необходимость вспомогательной вентиляции значительно выше у детей с синдромом Дауна в возрасте <2 года по сравнению с детьми без синдрома Дауна. С учетом полученных результатов исследования стоит пересмотреть необходимость рутинной профилактики РСИ у детей с синдромом Дауна в возрасте до 2 лет.

Souvik Mitra, Mohamed El Azrak, Helen McCord, Bosco A. Paes. The Journal of Pediatrics. 2018; 203: 92–100.