

## Педиатры на страже здоровья детей: эмпирическая терапия, но не антибиотики

*В рамках XXIV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» при поддержке ООО «Бионорика» 4 марта 2023 г. состоялся симпозиум «Есть ли жизнь без антибиотиков? Размышления педиатров».*

**П**резидент Союза педиатров России академик РАН **Л.С. Намазова-Баранова**, открывая заседание докладом «Флора — источник вдохновения художников, музыкантов и медиков», предложила участникам по-новому взглянуть на мир растений и представила подробный исторический экскурс от зарождения фитотерапии до применения растительных препаратов в настоящее время, основанного на принципах доказательной медицины. Она напомнила, что слово «флора» произошло от имени древнеримской богини цветов и весеннего цветения Флоры и означает совокупность растений, а сам термин «флора» впервые был использован польским ботаником Михалом Боймом (1612–1659), далее — шведским ученым Карлом Линнеем (1707–1778), который в своей книге с изображениями растений изложил краткую информацию об их применении. Растения и их экстракты использовались человечеством с древних времен, но популярность фитотерапии в разные времена и у разных народов варьировала в широких пределах. Так, например, в средние века, когда стали появляться рукописные книги, в любом монастыре можно было найти большое собрание фолиантов о травах, которые назывались «травниками» и использовались монахами для приготовления отваров с целью облегчения тех или иных проблем у путников. И, учитывая лечебные свойства растений, безусловно, и врачи в те далекие времена стали использовать их для приготовления собственных сборов.

Самый известный травник — собрание рисунков растений с описанием их лекарственных свойств — был создан древнегреческим военным врачом Педанием Диоскоридом в I в. н.э., и далее в течение 15 столетий травники представляли его переписанные версии, в которых появлялись более красивые и четкие изображения растений с использованием туши, цветной размывки, акварели. Значимой вехой стало событие, случившееся в XVI в., когда личный врач австрийского императора Фердинанда I Пьетро Андреа Маттиоли переиздал травник Диоскорида в новом формате на 4 языках (латинском, немецком, итальянском и чешском), он был назван *De Materia Medica* — «О лекарственных веществах». Особенностью данного произведения искусства на вечные времена стали изображения растений в виде гравюр на дереве, исполненные известными художниками того времени (1562) Джорджо Либерале и Вольфгангом Мейерпеком.

С конца XVII века положение очень сильно изменилось: ботаника как официальная наука отделилась от медицины, и развилась парадоксальная ситуация, когда труды по ботанике посвящались внешним отличиям растений, регионам их произрастания, но в них почти не упоминались их лечебные свойства, а из медицинских трактатов стали исключаться сведения о лечении травами, так как в это время начала зарождаться

фармакология, интенсивно развивалась классическая медицина. Тем не менее, был продемонстрирован прекрасный пример манускрипта XVIII в., регион создания которого до сих пор является предметом дискуссии ученых (Тибет/Монголия), где растения представлены как источник полезных свойств, которые могут быть использованы в медицине. Позднее, в XIX в., стали издаваться травники на разных языках (фламандском, японском и др.), использовалась цветная тушь.

Новая глава фитотерапии связана с именем Леонарта Фукса, врача, жившего в Баварии в XVI в., который в 1542 г. написал травник *De historia stirpium commentarii insignes* с 500 детальными рисунками растений в алфавитном порядке, принадлежащими художникам А. Мейеру и Г. Фюльмауреру и выполненными на дереве гравюром Ф.Р. Шпекле, портреты которых также размещены в книге, что было очень необычным для того времени.

В XIX в., несмотря на продолжающееся развитие фитотерапии, она в большей степени была вытеснена классической медициной в сферу «альтернативной медицины». Однако необходимо отметить, что и в те времена приверженцами фитотерапии были представители как Старого света, так и Нового. В 1814 г. увидел свет 8-томный травник французского автора, а в 1816 г. появился новый травник «Общий травник Томаса Грина» с высококачественными цветными иллюстрациями, и с того времени литографии стали делаться на металле, чтобы остаться на века.

Резюмируя вышесказанное, Л.С. Намазова-Баранова отметила, что многие растения, которые упоминались в травниках (плющ, вербена, золототысячник, подорожник и др.), нам очень хорошо известны сегодня, и не только потому что они запечатлены на красивых картинах и встречаются в названиях песен. Прежде всего это объясняется их лечебными свойствами, проверенными временем, а комбинация их в составе современных лекарственных фитопрепаратов обеспечивает эффективное и безопасное применение, подтвержденное результатами качественных рандомизированных контролируемых клинических исследований, в том числе при острых респираторных заболеваниях.

Далее академик РАН **А.В. Горелов** напомнил, что острые респираторные заболевания — это большая этиологически неоднородная группа (более 250 возбудителей) широко распространенных вирусных и бактериальных заболеваний дыхательных путей, имеющих сходные механизмы передачи и общие клинические симптомы. Среди всех инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта, глотки и гортани более 70% приходится на острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), основными возбудителями которых являются представители 7 семейств (*Orthomyxoviridae*, *Adenoviridae*, *Coronaviridae*, *Pneumoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Parvoviridae*, *Picornaviridae*) и 20 видов. А.В. Горелов

обратил внимание участников на данные, представленные Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2021 году», согласно которым число случаев ОРВИ в структуре инфекционных и паразитарных заболеваний составило 39 млн, что значительно превышает показатели предыдущих лет. Несмотря на современное представление о патогенезе острых респираторных инфекций, у многих специалистов сохраняется стереотип, что вирусы вызывают воспаление, приводящее к нарушению мукоцилиарного клиренса и присоединению бактериальной флоры, а в реальной клинической практике это способствует частому назначению бесполезных антибактериальных препаратов (например, при остром вирусном тонзиллофарингите, сопровождающемся выраженной болью в горле). Бесконтрольное применение антибактериальных препаратов привело к росту регистрации грибковых поражений. Так, у 16,4% детей с хроническим аденоидитом диагностировано грибковое поражение глоточной миндалины, а у 25,1% пациентов с хроническим тонзиллитом (всего 306 детей) выявлен тонзилломикоз (Крюков А.И. и др., 2019).

А.В. Горелов подчеркнул, что в настоящее время большое внимание уделяется микробиому полости носа и носоглотки у детей. Так, например, установлено, что снижение *Bacteroides* spp. в носоглотке повышает риск развития аллергических заболеваний, а доминирование стрептококков является предиктором развития бронхиальной астмы. Известно, что один эпизод перенесенной острой респираторной инфекции у ребенка до 1 года скачивается не только на становлении, но и на качественном составе микробиома. Применение антибактериальных препаратов влияет на микробиом полости уха, носа и носоглотки, уменьшая количество защитных видов и увеличивая количество грамотрицательных бактерий (*Burkholderia* spp., *Enterobacteriaceae* и др.), а также *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Было показано, что в течение 7 дней после применения антибиотиков по поводу инфекций верхних дыхательных путей заболеваемость острым средним отитом повышается в 2,6 раза. Известно, что системные антибактериальные препараты, особенно при неадекватных назначениях (заниженные дозировки, нарушение длительности терапии и режима приема пациентами), приводят к срыву *quorum sensing* нормального микробиома и развитию дисбиотических изменений, которые, в свою очередь, способствуют активации транзитных микроорганизмов. Так, показано, что системная антибактериальная терапия более чем в 2 раза повышает риск развития хронического синусита и приводит к более выраженному снижению качества жизни на протяжении 2 лет после курса лечения.

А.В. Горелов обратил внимание, что антибиотикорезистентность по-прежнему остается глобальной проблемой человечества. В 2019 г. от инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами, погибло 6 млн человек (Lancet, 2022), а по прогнозу, сделанному на математической модели и опубликованному в 2014 г., к 2050 г. мировая ежегодная смертность из-за антибиотикорезистентных штаммов достигнет 10 млн, что на 18% больше, чем от онкологических заболеваний. В ближайшее время возможно появление только одного кандидата на антибиотик, поэтому одним из важных факторов в борьбе с антибиотикорезистентностью является их рациональное применение — строго по показаниям.

Так, при острых нестрептококковых бактериальных, вирусно-бактериальных и грибковых тонзиллитах, а также при обострении хронического тонзиллита без выраженного нарушения общего состояния рекомендуется отказаться от системной антибактериальной терапии. И в данных ситуациях особая роль отводится фитопрепаратам. Согласно клиническим рекомендациям, разработанным в соответствии с принципами доказательной медицины и рассмотренным Научно-практическим Советом Минздрава России в 2021 г., в лечении острого тонзиллофарингита у детей и взрослых рекомендуется комбинированный препарат растительного происхождения ВНО1030/1035 (Тонзилгон Н капли / Тонзилгон Н таблетки), который обладает доказанной противовирусной активностью (например, дозозависимым образом ингибирует образование бляшек респираторно-синцитиального вируса), иммуномодулирующим (способствует ускорению фагоцитоза, активации клеток-киллеров, увеличению цитолитической активности и стимуляции производства интерферона клетками миндалин человека *in vitro*) и противовоспалительным (ингибирует продукцию провоспалительного цитокина IL-8 *in vitro*) эффектами. Проведенные отечественные клинические исследования показали, что в лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей использование ВНО1030/1035 (Тонзилгон Н капли / Тонзилгон Н таблетки) с первых суток заболевания приводило к снижению длительности болезни, по сравнению с предыдущими эпизодами, на 3 дня, а также отмечалась хорошая переносимость препарата (Вавилова В.П. и др., 2017). Было продемонстрировано, что Тонзилгон Н (комбинированный препарат из 7 активных растительных компонентов) достоверно уменьшает выраженность боли в горле при ОРВИ (Шуматова Т.А. и др., 2016) и способствует достоверному клиническому выздоровлению детей с острым тонзиллофарингитом и урежению эпизодов ОРВИ как минимум в течение 4 мес (Бойко Н.В. и др., 2018).

А.В. Горелов также представил как результаты исследований *in vitro*, в которых был продемонстрирован широкий спектр дозозависимой противовирусной активности фитопрепарата ВНО1010/1015 (Синупрет капли / Синупрет таблетки) в отношении 6 наиболее распространенных возбудителей ОРВИ у детей, так и данные рандомизированных контролируемых клинических исследований, показавших эффективность и безопасность препарата в лечении острого синусита в сравнении с плацебо, что способствовало его включению как в отечественные клинические рекомендации (2021), так и в международные (EPOS 2020).

В заключение А.В. Горелов подчеркнул, что в лечении ОРВИ у детей в настоящее время достойное место занимают фитопрепараты с доказанной клинической эффективностью и безопасностью.

Продолжением дискуссии стал доклад к.м.н. **К.Е. Эфендиевой**, которая отметила, что одним из преимуществ растительных препаратов является их изготовление из натурального сырья, что значительно повышает доверие как врачей, так родителей пациентов. Создание современного лекарственного растительного средства — технологически очень сложный процесс вследствие содержания в растениях не только активного действующего вещества, но и многих других компонентов, а также значимых отличий представителей одного и того же вида в зависимости от условий выращивания и других факторов. С помощью современных методов производства и стандартизации лекарственного сырья

создаются фитопрепараты, эффективность и безопасность которых подтверждается при проведении качественных рандомизированных клинических исследований, на основании результатов которых данные препараты включаются в клинические рекомендации и с успехом применяются в реальной клинической практике. Одними из таких стандартизованных фитопрепаратов являются ВНО1201 и ВНО1205 (Бронхипрет сироп и Бронхипрет ТП), представляющие собой комбинации экстрактов листьев плюща и травы тимьяна обыкновенного (в форме сиропа для детей с 1 года) и экстрактов корней первоцвета и травы тимьяна обыкновенного (в виде таблеток для детей с 12 лет), которые согласно отечественным клиническим рекомендациям обладают отхаркивающим, противовоспалительным, секретолитическим, бронхолитическим действием, способствуют снижению вязкости мокроты, ускорению ее эвакуации и эффективно применяются в лечении острого бронхита у детей и взрослых.

К.Е. Эфендиева представила результаты отечественного сравнительного исследования эффективности и безопасности фито- и антибиотикотерапии при лечении острого бронхита у детей, в котором препарат ВНО1201 (Бронхипрет сироп) оказал наибольшую пользу в лечении пациентов с острым вирусным бронхитом, а комбинированная терапия (Бронхипрет сироп и амоксициллин) была наиболее эффективна у пациентов с острым бактериальным бронхитом (Намазова-Баранова Л.С. и др., 2014).

Далее докладчиком были разобраны клинические случаи пациентов детского возраста с ОРВИ и эффективным применением фитопрепаратов, в частности ВНО1201 и ВНО1205 (Бронхипрет сироп и Бронхипрет ТП), а также с нерациональным применением антибактериальных средств. Одной из существующих проблем, способствующих развитию антибиотикорезистентности, является самостоятельное назначение и применение антибиотиков родителями пациентов без рекомендаций врача-педиатра. По результатам исследования, направленного на оценку распространенности ненадлежащего поведения при использовании антибиотиков и проведенного в 2022 г. в Китае (15 526 взрослых пациентов), 37% опрошенных сообщили о самостоятельном назначении антибиотиков, 53% — о неадекватном режиме антибактериальной терапии (пропуски в терапии, снижение/увеличение дозировки, прекращение приема после исчезновения симптомов и др.) (Yin X. et al., 2022). Нерациональное использование антибактериальных препаратов оказывает негативное влияние на здоровье человека и общество в целом, а совместно с отсутствием новых терапевтических альтернатив может свести на нет их эффективность в ближайшем будущем, что, безусловно, является серьезной угрозой человечеству. Поэтому врачам-педиатрам необходимо очень обдуманно подходить к назначению антибактериальных препаратов и пропагандировать их рациональное применение строго по показаниям, что будет способствовать сохранению и укреплению здоровья детей и подростков.

В завершение симпозиума к.м.н. **Т.Е. Привалова** предложила участникам обсудить проблему инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у детей (распространенность около 18 случаев на 1000 детского населения), которая является частой причиной назначения анти-

бактериальной терапии. Особое внимание было уделено своевременной диагностике ИМП, основанной на клинических данных и результатах лабораторно-инструментальных исследований, и современным принципам терапии. Было подчеркнуто, что назначение эмпирической системной антибактериальной терапии рекомендуется безотлагательно при подтвержденной ИМП бактериальной этиологии с учетом региональных данных о чувствительности уропатогенов и последующей коррекцией стартовой терапии, особенно в случае ее неэффективности. В то же время необходимо помнить, что бактерии — это не всегда инфекции, назначение системной антибактериальной терапии не рекомендуется при бессимптомной бактериурии и отсутствии лейкоцитурии, за исключением случаев планируемого оперативного вмешательства на мочевыводящих путях. Слизистые оболочки организма человека содержат микробиом, который выполняет и защитную функцию. Частое применение антибиотиков приводит к нарушению/изменению видового состава микробиома, что может способствовать развитию различных заболеваний (например, аллергических). Т.Е. Привалова представила результаты крупного многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018», согласно которому в этиологической структуре ИМП преобладают *E. coli* (около 80%), а второй наиболее частый уропатоген — *K. pneumoniae* (8%). При этом более половины изолятов *E. coli* при ИМП у детей в Российской Федерации в настоящее время приобрели устойчивость к ампициллину (51,0%), также наблюдается высокий уровень резистентности к комбинации «амоксициллин + клавулановая кислота» (47,1%). Поэтому врачи-педиатры должны рационально применять антибактериальные препараты, а также использовать альтернативные подходы к лечению, в том числе доказательную фитомедицину. Так, например, при неосложненных ИМП (острый цистит и др.) и для профилактики рецидивов рекомендуется растительный препарат Канефрон Н (комбинация травы золототысячника, корня любистока и листьев розмарина), обладающий мочегонным, противовоспалительным, спазмолитическим, антимикробным, сосудорасширяющим и нефропротекторным действиями, которые доказаны многочисленными исследованиями как *in vitro*, так и рандомизированными контролируемые клиническими, что дало основание включить препарат в отечественные и зарубежные клинические рекомендации по заболеваниям почек и мочевыводящих путей. Препарат имеет хорошую переносимость и выпускается в форме капель (с 1 года) и таблеток (с 6 лет).

В завершение дискуссии Л.С. Намазова-Баранова сделала акцент на том, что эмпирическая терапия не всегда имеет знак равенства с антибактериальной терапией, добавила, что в отечественных клинических рекомендациях, которые размещены на сайте рубрикатора клинических рекомендаций Минздрава и официальном сайте Союза педиатров России, четко прописана позиция в отношении антибактериальной терапии, обозначены показания к ней, и призвала педиатров разумно и рационально подходить к антибактериальной терапии и не забывать о возможностях альтернативных средств, в частности растительных лекарственных препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью.