

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии  
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

**Учредитель**

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

**Издатель**

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии  
[www.iaacmac.ru](http://www.iaacmac.ru)

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

**Подписка на сайте издателя**  
<https://service.iaacmac.ru>

**Адрес для корреспонденции**  
214019, г. Смоленск, а/я 5.  
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:  
[info@cmac-journal.ru](mailto:info@cmac-journal.ru)

Электронная версия журнала:  
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели. При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

## Содержание

### Болезни и возбудители

- 4 Фёдорова А.В., Хрульнова С.А., Ветохина А.В., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Клясова Г.А.  
Гены вирулентности у *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из гемокультуры больных с гематологическими заболеваниями
- 14 Умпелева Т.В., Скорняков С.Н., Вахрушева Д.В.  
Биопленки при микобактериальной инфекции
- 21 Исаева Г.Ш., Чумарев Н.С.  
Микробиота верхних дыхательных путей при COVID-19

### Антимикробные препараты

- 31 Карпова Е.В., Колчанова Н.Э., Петровская Т.А., Тапальский Д.В.  
Микробиологическая активность тиамфеникола и тиамфеникола глицината ацетилцистеината в отношении клинически значимых микроорганизмов и образуемых ими биопленок
- 40 Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С.  
Цефтаролина фосамил – цефалоспорины V поколения с анти-MRSA активностью в лечении тяжелых инфекций в педиатрической практике

### Антибиотикорезистентность

- 59 Чеботарь И.В., Кулешов К.В.  
Между антибиотикорезистентностью и вирулентностью: диалектика бактериального фитнеса
- 67 Эйдельштейн М.В., Шайдуллина Э.Р., Иванчик Н.В., Дехнич А.В., Микотина А.В., Склеенова Е.Ю., Сухорукова М.В., Азизов И.С., Шек Е.А., Романов А.В., Трушин И.С., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С.  
Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования
- 79 Вербенко Д.А., Солонько В.С., Дерябин Д.Г., Левичева Ю.Ю., Карамова А.Э., Кубанов А.А.  
Определение генетических детерминант устойчивости штаммов *Mycobacterium leprae* к антимикробным препаратам методом минисеквенирования

### Опыт работы

- 87 Бонцевич Р.А., Тихойванова А.А., Анненков Н.В., Батищева Г.А., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Биккинина Г.М., Кетова Г.Г., Богданова В.О., Лучинина Е.В.  
Определение выбора режима антибактериальной терапии старших курсов медицинских вузов по антимикробной терапии (итоги проекта KANT-IV)
- 98 Лихачев И.В., Кафтырева Л.А., Самойлова А.А., Краева Л.А., Михайлов Н.В.  
Разработка E-тестов для выявления потенцирующего эффекта антимикробных соединений в отношении полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*

### Описание клинических случаев

- 104 Рачина С.А., Федина Л.В., Алхлавов А.А., Гасанова Д.Р., Зайналабидова Х.Г., Коваль А.А., Бурмистрова Е.Н., Савочкина Ю.А., Сычев И.Н., Кулешов В.Г., Ларин Е.С.  
Сложности выбора режима антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии в ОРИТ: клинические наблюдения
- 113 Довгань Е.В., Андреев В.А., Боровой В.Н., Кузьмина Е.В., Андреева И.В., Коваленко Т.Н., Овчинников Т.Г., Козырев О.А.  
Риноцеребральный мукормикоз у пациентов с COVID-19: описание случаев и лечение в условиях областного стационара

## Цефтаролина фосамил – цефалоспорин V поколения с анти-MRSA активностью в лечении тяжелых инфекций в педиатрической практике

Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

**Контактный адрес:**

Ирина Вениаминовна Андреева  
Эл. почта: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

**Ключевые слова:** цефтаролина фосамил, цефалоспорин V поколения, внебольничная пневмония, осложненные инфекции кожи и мягких тканей, дети, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, MRSA.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Цефалоспорин V поколения цефтаролина фосамил – это уникальный β-лактам и единственный зарегистрированный на настоящий момент в РФ цефалоспорин с активностью в отношении MRSA, одобренный для применения в педиатрической практике для лечения детей с внебольничной пневмонией и с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, включая случаи с сопутствующей бактериемией. Место цефтаролина в лечении тяжелых и жизнеугрожающих инфекций у детей обусловлено, прежде всего, его высокой активностью в отношении ключевых возбудителей внебольничной пневмонии и инфекций кожи и мягких тканей (в первую очередь, *S. pneumoniae* и *S. aureus*, включая MRSA), бактерицидным механизмом действия, хорошим проникновением в очаг инфекции и достижением эффективных концентраций, низким потенциалом развития резистентности, доказанным быстрым развитием клинического эффекта, высокой клинической эффективностью при перечисленных инфекциях и благоприятным профилем переносимости. В обзоре приведены результаты программы клинической оценки цефтаролина у детей, проанализированы актуальные данные по структуре и антибиотикорезистентности основных возбудителей внебольничной пневмонии и инфекций кожи и мягких тканей в РФ, определено место цефтаролина в клинических рекомендациях у детей, охарактеризован профиль пациента, которому показано назначение цефтаролина в стационаре.

Review

## Ceftaroline fosamil – fifth-generation cephalosporin with anti-MRSA activity in the treatment of severe infections in pediatric practice

Andreeva I.V., Stetsiouk O.U., Kozlov R.S.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

**Contacts:**

Irina V. Andreeva  
E-mail: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

**Key words:** ceftaroline fosamil, fifth-generation cephalosporin, community-acquired pneumonia, complicated skin and soft tissue infections, children, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, MRSA.

**Conflicts of interest:** all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Ceftaroline fosamil is a fifth-generation cephalosporin and a unique β-lactam and the only currently registered in the Russian Federation cephalosporin with activity against MRSA. Ceftaroline is approved for use in pediatric practice for the treatment of children with community-acquired pneumonia and complicated skin and soft tissue infections, including cases of patients with concomitant bacteremia. The place of ceftaroline in the treatment of severe and life-threatening infections in children is primarily due to its high activity against the key causative agents of community-acquired pneumonia and skin and soft tissue infections (first of all, *S. pneumoniae* and *S. aureus*, including MRSA), bactericidal mechanism of action, creation of effective concentrations and penetration into the infection's site, low potential for resistance development, proven significant development of clinical effect, high clinical efficacy in these infections and favorable tolerability and safety profile. The review presents the results of the program of clinical evaluation of ceftaroline in children, analyzes current data on etiology and antimicrobial resistance of the key pathogens of community-acquired pneumonia and skin and soft tissue infections in the Russian Federation, defines the place of ceftaroline in clinical recommendations in children, and characterizes the patient's profile to whom the prescription of ceftaroline in hospital is indicated.

## Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), антимикробная резистентность (АМР) в 2019 г. стала причиной непосредственно смерти 1,27 млн человек и способствовала еще 4,95 млн смертей [1]. Шесть патогенов-лидеров по смертности, связанной с резистентностью (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*), ответственны за 929000 смертей, обусловленных антибиотикорезистентностью, и еще за 3,57 млн смертей, опосредованно вызванных АМР, в 2019 г. [1]. Глобальный дефицит инновационных антибиотиков является общепризнанной мировой проблемой [2]. В ежегодном обзоре ВОЗ (2021 г.), посвященном доклиническим и клиническим разработкам антимикробных препаратов (АМП), перечислены 27 антибиотиков, находящихся на различных стадиях клинических исследований и направленных против 12 приоритетных бактериальных патогенов (по определению ВОЗ – возбудителей, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека), из которых только 6 были классифицированы как инновационные [3]. Последние антибактериальные препараты, одобренные в 2019 г. Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) и в 2020 г. Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), – это препарат из группы плевромутилинов лефамулин для лечения внебольничной пневмонии (ВП) у взрослых пациентов, новый цефалоспорин цефидерокол для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей у взрослых пациентов и имипенем/релебактам для терапии осложненных инфекций мочевыводящих путей и осложненных интраабдоминальных инфекций также у пациентов в возрасте 18 лет и старше (в РФ эти препараты пока не зарегистрированы) [4, 5].

В 2021 г. FDA зарегистрировала 50 препаратов, из них только 2 АМП (ибрексафунгерп для терапии вульвовагинального кандидоза и марибавир для лечения ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации, не отвечающих на обычные анти-ЦМВ препараты) [6]; в 2022 г. – 37 препаратов, из них 3 АМП (отесеконазол для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза у женщин без репродуктивного потенциала, ленакапавир для терапии ВИЧ-инфекции и комбинированный препарат, содержащий вонопразан, амоксициллин и кларитромицин для лечения инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*) [7]; в 2023 г. – 40 препаратов, из них 4 для лечения инфекционных заболеваний (нирсевимаб-алип для профилактики РС-инфекции, комбинацию нирматрелвир + ритонавир для терапии COVID-19 у взрослых пациентов, сульбактам/дурлобактам для лечения нозокомиальной или вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванных чувствительными штаммами *A. baumannii*, у пациентов в возрасте 18 лет и старше, и резафунгин для терапии кандидемии и инвазивного кандидоза) [8]. Т.е. за 3 года единственным инновационным

зарегистрированным в США антибиотиком (в «классическом» значении этого термина) оказался препарат сульбактам/дурлобактам, состоящий из 2 различных ингибиторов β-лактамаз. Отдельно следует подчеркнуть, что за последние несколько лет ни в США, ни в Европе не было зарегистрировано ни одного антибиотика для лечения внебольничных и нозокомиальных бактериальных инфекций в педиатрической практике.

В РФ за 15 лет было зарегистрировано 11 АМП для системного применения, среди них 2/3 (7 препаратов) не разрешены для применения у детей, 2 пероральных цефалоспоринов III поколения цефподоксим и цефдиторен в мире используются еще с конца 80-х гг. XX в., могут применяться у пациентов в возрасте 12 лет и старше и в основном назначаются в амбулаторной практике; тедизолид и далбаванцин недоступны на территории РФ; бедаквилин и деламанид предназначены для терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза (Таблица 1). Получается в реальности с 2010 г. для применения в стационарной педиатрической практике у детей с самого раннего возраста в РФ появилось только 2 новых антибактериальных препарата – **цефтаролина фосамил** (с рождения) и **цефтазидим-авибактам** (с 3 мес.). Применению цефтазидима-авибактама были посвящены публикации, в которых детально описаны особенности спектра активности, фармакологические характеристики, данные об эффективности и безопасности и перспективы применения этого крайне востребованного АМП для лечения инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными возбудителями как у взрослых, так и у детей [9, 10]. Что касается цефтаролина фосамила (далее – цефтаролин), то следует отметить российские публикации по использованию препарата у взрослых пациентов [10–14], но почему-то применение данного препарата – единственного за последние 15 лет зарегистрированного в РФ антибиотика с уникальным спектром антимикробной активности для применения при тяжелой ВП и при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей в стационаре у детей с рождения – в российских научных статьях незаслуженно обделено вниманием. Именно поэтому мы посчитали целесообразным акцентировать внимание клиницистов на текущей практике назначения цефтаролина с учетом результатов клинической эффективности и безопасности применения препарата по данным проведенных клинических исследований в педиатрии, актуальных российских данных по антибиотикорезистентности ключевых патогенов, в отношении которых активен цефтаролин, а также уточнить место препарата в российских клинических рекомендациях по терапии отдельных нозологических форм в педиатрической практике.

**Цефтаролина фосамил – единственный антибактериальный препарат, зарегистрированный в РФ за последние 15 лет, который разрешен для применения у детей с рождения.**

**Таблица 1.** Перечень основных антибактериальных препаратов для системного применения, зарегистрированных в РФ за последние 15 лет (с 2010 г.)

АМП	Лекарственная форма	Группа	Год регистрации в РФ	Показания в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата	Амбулаторное применение/ стационар	Возможность назначения в педиатрической практике	Наличие в настоящее время на рынке
Цефподоксим	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг	Цефалоспорины III поколения	2011	Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами: ИВДП ИНДП Неосложненные ИМВП Неосложненная гонорея у женщин Инфекции аноректальной области, вызванные чувствительными <i>N. gonorrhoeae</i> ИКМТ Инфекции ЖКТ Инфекции полости рта	Амбулаторно	Да (с 12 лет)	Да
Цефтаролина фосамил	Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 600 мг	Цефалоспорины V поколения	2012	ВП и оИКМТ, включая случаи с сопутствующей бактериемией	Стационар	Да (с рождения)	Да
Цефдиторен	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг, 400 мг	Цефалоспорины III поколения	2012	ИВДП (острый тонзиллофарингит, острый гайморит) ИНДП (обострение хронического бронхита, ВП) Неосложненные ИКМТ (флегмона, инфицированные раны кожи, абсцесс, фолликулит, импетиго и фурункулез)	Амбулаторно	Да (с 12 лет)	Да
Бедаквилин	Таблетки 100 мг	Противотуберкулезные препараты (диарилхинолин)	2013	В составе комбинированной терапии туберкулеза легких, вызванного штаммами <i>M. tuberculosis</i> с множественной лекарственной устойчивостью	Амбулаторно	Нет (с 18 лет)	Да
Телаванцин	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 750 мг	Липогликопептиды	2015	оИКМТ Нозокомиальная пневмония (включая вентилятор-ассоциированную пневмонию)	Стационар	Нет (с 18 лет)	Да
Тедизолид	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 200 мг Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг	Оксазолидиноны	2016	оИКМТ, вызванные чувствительными микроорганизмами	Стационар Амбулаторно	Нет (с 18 лет)	Нет
Цефтазидим-авибактам	Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 2000 мг + 500 мг	Цефалоспорины III поколения	2017	оИАИ (в комбинации с метронидазолом) оИМВП Нозокомиальная пневмония (включая вентилятор-ассоциированную пневмонию) Инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором АБТ	Стационар	Да (с 3 мес.)	Да

Окончание таблицы 1

АМП	Лекарственная форма	Группа	Год регистрации в РФ	Показания в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата	Амбулаторное применение/ стационар	Возможность назначения в педиатрической практике	Наличие в настоящее время на рынке
Далбаванцин	Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 500 мг	Гликопептиды	2017	ИКМТ, включая бактериемию, связанную с этими инфекциями	Стационар	Нет (с 18 лет)	Нет
Деламанид	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг	Противотуберкулезные препараты (производное нитродигидроимидазооксазола)	2020	В составе комбинированной терапии туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью у взрослых пациентов	Амбулаторно	Нет (с 18 лет)	Да
Цефтолозан-тазобактам	Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 1000 мг + 500 мг	Цефалоспорины III поколения	2018	оИАИ оИМВП Нозокомиальная пневмония (включая вентилятор-ассоциированную пневмонию)	Стационар	Нет (с 18 лет)	Да
Биапенем	Порошок для приготовления раствора для инфузий 300 мг, 600 мг	Карбапенемы	2022	Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами: пневмония; ИМВП (осложненный цистит, пиелонефрит); перитонит; хронические респираторные заболевания.	Стационар	Нет (с 18 лет)	Да

АБТ – антибактериальная терапия; ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей; ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей; ИМВП – инфекции мочевыводящих путей; оИМВП – осложненные инфекции мочевыводящих путей; оИАИ – осложненные интраабдоминальные инфекции; ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей; оИКМТ – осложненные инфекции кожи и мягких тканей; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

### Цефтаролина фосамил – регуляторная информация

Цефтаролина фосамил – цефалоспорин V поколения с уникальной, превосходящей таковую других цефалоспоринов активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, первый из β-лактамов антибиотиков, обладающий активностью против метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) [15].

Цефтаролин был одобрен FDA в декабре 2010 г. для применения у взрослых пациентов и в июне 2016 г. для применения у детей при оИКМТ (включая случаи, вызванные MRSA) и ВП, в июле 2017 г. зарегистрирован для применения по данным показаниям у детей старше 2 мес. в РФ. В августе 2020 г. в инструкцию по применению цефтаролина фосамила в РФ внесены важные изменения, в частности, одобрено применение препарата у детей с рождения, модифицирован раздел «Показания к применению». Новая редакция раздела «Показания к применению» включает следующие положения [16]:

«Препарат Зинфоро® показан к применению у новорожденных, младенцев, детей, подростков и взрослых для лечения следующих инфекций:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей
- внебольничная пневмония

Чувствительность антибиотиков *in vitro* меняется в зависимости от географического региона и с течением времени, поэтому при выборе антибактериальной терапии необходимо учитывать местную информацию о резистентности».

Таким образом, новая инструкция формально снимает требования по применению цефтаролина только при инфекциях, вызванных определенными возбудителями, в том числе для ВП из раздела показания удалено ограничение «только метициллиночувствительные штаммы» *S. aureus*.

**Показаниями для применения цефтаролина у детей и взрослых являются осложненные инфекции кожи и мягких тканей и внебольничная пневмония, включая случаи с сопутствующей бактериемией.**

## Спектр активности цефтаролина фосамила

Спектр антибактериальной активности цефтаролина включает следующие патогены [17–21]:

- грамположительные микроорганизмы: *S. aureus* (метициллиночувствительные и метициллинорезистентные штаммы), *Streptococcus* spp. (*Streptococcus pneumoniae* – включая полирезистентные штаммы, *Streptococcus pyogenes*);
- грамотрицательные микроорганизмы: *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы);
- анаэробы: *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp.;
- умеренно чувствительны: Enterobacterales (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*), за исключением штаммов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемазы.

Препарат не обладает активностью в отношении атипичных микроорганизмов, *Enterococcus* spp., *Bacteroides fragilis* и неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов (*P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.) [18].

Фармакокинетика цефтаролина была оценена у взрослых и во всех возрастных группах у детей, включая новорожденных [15, 22].

## Результаты клинических исследований цефтаролина фосамила у детей

Для цефтаролина фосамила проведена обширная программа клинической оценки у детей, включая фармакокинетические исследования с применением одной

дозы и исследования безопасности и эффективности с применением нескольких доз у пациентов от рождения до 18 лет. В данной публикации мы остановимся только на исследованиях при нозологических формах, которые зарегистрированы в инструкции по применению цефтаролина, а именно, оИКМТ и ВП (Таблица 3).

В трех исследованиях II/III–IV фазы у пациентов в возрасте от 2 мес. до 18 лет с ВП и оИКМТ цефтаролин продемонстрировал, в целом, сопоставимую клиническую эффективность с применявшимися препаратами сравнения (Таблица 3). В исследовании при ВП частота клинического ответа на визите оценки излеченности составила 87,9% в группе цефтаролина и 88,9% – в группе цефтриаксона [27]. Аналогичные показатели клинического выздоровления в исследовании осложненной бактериальной ВП составили 82,8% в группе цефтаролина и 77,8% – в группе комбинированной терапии (цефтриаксон + ванкомицин) [28]. В исследовании оИКМТ частота клинического излечения составила 94,4% для цефтаролина и 86,5% – для препаратов сравнения (ванкомицин или цефазолин, с азтреонамом или без него) [26].

Профиль безопасности цефтаролина у детей также оценивался в перечисленных трех клинических исследованиях. В этих исследованиях цефтаролин получали 257 детей в возрасте от 2 мес. до 18 лет и 102 ребенка получали лечение в группах сравнения. Нежелательные лекарственные реакции, связанные с приемом препарата, были зарегистрированы у 10 пациентов (4%), получавших цефтаролин, и у 3 детей (3%) в группах сравнения. Преждевременное прекращение терапии исследуемыми препаратами потребовалось у 3,9% и 2% пациентов соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами цефтаролина по данным объединенного анализа трех клинических исследований были диарея (у 8% пациентов), сыпь (7%), рвота (5%), тошнота (3%) и лихорадка (3%). Наиболее распространенной причиной преждевременного прекращения лечения в группе пациентов, получавших цефтаролин, была сыпь [29].

В 2019 г. был опубликован метаанализ данных 3 исследований цефтаролина, который еще раз подтверждает, что цефтаролин является эффективным и безопасным вариантом лечения ИКМТ и ВП у пациентов детского возраста [30].

## Внебольничная пневмония у детей

### Этиология

Результаты глобального внедрения иммунопрофилактики инфекционных заболеваний, в первую очередь применение таких вакцин, как пневмококковая конъюгированная вакцина, вакцина против *H. influenzae* тип b и вакцина против гриппа, улучшение гигиены и условий жизни, а также усилия ВОЗ и отдельно каждой страны по снижению заболеваемости ВП позволили значительно снизить уровень заболеваемости и смертности у детей во всем мире [31, 32]. В то же время эксперты

**Таблица 2.** Основные фармакокинетические параметры цефтаролина фосамила [23–25]

Параметр	Значение
Максимальная концентрация	27,94 ± 4,34 мкг/мл (взрослые пациенты) 15,276 нг/мл (дети)
Время достижения максимальной концентрации в плазме	1 ч.
Объем распределения	20,3 л
Связь с белками плазмы крови	20%
Метаболизм	Печеночный метаболизм отсутствует; пролекарство цефтаролина фосамила под действием фосфатаз плазмы крови быстро превращается в активный метаболит цефтаролин
Период полувыведения	2,5 ч.
Экскреция	88% почками, 6% через кишечник

Таблица 3. Основные клинические исследования цефтаролина фосамила у детей

Название исследования и идентификатор на Clinicaltrials.gov	Ключевые критерии включения/исключения	Дозирование цефтаролина фосамила, длительность терапии	Препарат(ы) сравнения, режим(ы) дозирования	Ключевые конечные параметры оценки эффективности
Многоцентровое, рандомизированное, с маскированием данных для наблюдателя, сравнительное исследование по оценке безопасности, переносимости, эффективности терапии цефтаролином в сравнении с ванкомицином/цефазолином ИКМТ у детей в возрасте от 2 мес. до 18 лет NCT01400867 [26]	<p><b>Критерии включения:</b> Госпитализированные пациенты с о/ИКМТ</p> <p>Наличие оИКМТ с измеримыми критериями эритемы, включая глубокие и/или обширные поражения мягких тканей, или требующие хирургического вмешательства</p> <p><b>Критерии исключения:</b> Неосложненные ИКМТ Судороги в анамнезе, за исключением документированных фебрильных судорог в детском возрасте</p>	<p>В/в инфузия в течение 60 мин. каждые 8 ч. в дозе:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>пациенты &lt; 6 мес. 8 мг/кг</li> <li>пациенты ≥ 6 месяцев с массой тела ≤ 33 кг 12 мг/кг (максимум 400 мг)</li> <li>пациенты с массой тела &gt; 33 кг 400 мг</li> </ul> <p>Длительность терапии – 5–14 дней</p>	<p>Ванкомицин 15 мг/кг каждые 6 ч., инфузия ≥ 1 ч. ИЛИ</p> <p>Цефазолин 75 мг/кг/сут. каждые 8 ч., инфузия 1 ч.</p> <p>с возможностью дополнительного назначения к ванкомицину или цефазолину азтреонама 30 мг/кг каждые 8 ч., инфузия 1 ч.</p>	<p>Частота достижения клинического ответа на визите оценки эффективности в группе цефтаролина 94,4%, в группе сравнения 86,5%.</p> <p>Для пациентов, у которых изначально были выделены MRSA, положительный микробиологический ответ на визите оценки эффективности был зарегистрирован у 89% при использовании цефтаролина и 57% при применении препаратов сравнения.</p>
Многоцентровое, рандомизированное, с маскированием данных для наблюдателя, сравнительное исследование по оценке безопасности, переносимости и эффективности терапии цефтаролином фосамилом в сравнении с цефтриаксоном у госпитализированных пациентов в возрасте от 2 мес. до 18 лет с ВП NCT01530763 [27]	<p><b>Критерии включения:</b> Пациенты с ВП, требующей госпитализации и в/в антибактериальной терапии</p> <p><b>Критерии исключения:</b> Подтвержденная или предполагаемая инфекция, вызванная возбудителем, устойчивым к цефтриаксону (MRSA или <i>P. aeruginosa</i>) Поступление в ОРИТ во время исследования Неинфекционные причины инфильтрации легочной ткани</p>	<p>В/в инфузия в течение 60 мин. каждые 8 ч. в дозе:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>пациенты &lt; 6 мес. 8 мг/кг</li> <li>пациенты ≥ 6 месяцев с массой тела ≤ 33 кг 12 мг/кг (максимум 400 мг)</li> <li>пациенты с массой тела &gt; 33 кг 400 мг</li> </ul> <p>Длительность терапии – 5–14 дней</p>	<p>Цефтриаксон 75 мг/кг/сут в/в каждые 12 ч. (максимально 4 г/сут), инфузия 30 мин.</p>	<p>Частота достижения клинического ответа на визите оценки эффективности 87,9% в группе цефтаролина и 88,9% в группе цефтриаксона.</p>
Многоцентровое, рандомизированное, с маскированием данных для наблюдателя, сравнительное исследование по оценке безопасности и эффективности терапии цефтаролином фосамилом в сравнении с цефтриаксоном в комбинации с ванкомицином госпитализированных пациентов в возрасте от 2 мес. до 18 лет с осложненной бактериальной ВП NCT01669980 [28]	<p><b>Критерии включения:</b> Подтвержденная или подозреваемая инфекция дыхательных путей, обусловленная другими причинами, кроме бактериальной ВП</p> <p><b>Критерии исключения:</b> Неинфекционные причины инфильтрации легочной ткани</p>	<p>В/в инфузия в течение 120 мин. каждые 8 ч. в дозе:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>пациенты &lt; 6 мес. 10 мг/кг</li> <li>пациенты от ≥ 6 месяцев до 18 лет 15 мг/кг (максимум 600 мг)</li> <li>пациенты с массой тела &gt; 40 кг 600 мг</li> </ul> <p>Длительность терапии – 5–21 день</p>	<p>Цефтриаксон 75 мг/кг/сут в/в каждые 12 ч. (максимально 4 г/сут), инфузия 30 мин. + Ванкомицин в/в 15 мг/кг каждые 6 ч. (± 1 ч.) в течение не менее 60 мин.</p>	<p>Частота достижения клинического ответа на визите оценки эффективности в модифицированной ИТТ-популяции пациентов 82,8% в группе цефтаролина и 77,8% в группе препаратов сравнения</p>

Таблица 4. Основные возбудители ВП у детей по результатам международных исследований [34–37]

Параметр/исследование	GABRIEL	PERCH	EPIC	CHIRP
Регион/страна(ы) проведения	Международное, многоцентровое	Международное, многоцентровое	США (3 центра)	США (6 центров)
Период, гг.	2010–2014	2011–2014	2010–2012	2015–2018
Описание исследования	Проспективное наблюдательное исследование типа случай-контроль	Проспективное наблюдательное исследование типа случай-контроль	Проспективное наблюдательное исследование типа случай-контроль	Проспективное наблюдательное исследование типа случай-контроль
Пациенты	Госпитализированные	Госпитализированные	Госпитализированные	Госпитализированные и амбулаторные
Возраст пациентов	2–60 мес.	1–59 мес.	< 18 лет	2 мес. – 18 лет.
Критерии диагноза ВП	Рентгенологически подтвержденная, в соответствии с критериями ВОЗ [40]	Тяжелая или очень тяжелая пневмония в соответствии с критериями ВОЗ, рентгенологически подтвержденная [41]	Рентгенологически подтвержденная	Рентгенологически подтвержденная
Количество случаев (n)/количество контролей (n)	888/870	1769/5102	2222/521	441/50
% выделения патогенов	Нет данных	98,2%	81%	64,6%
Вирусы	Риновирус (24,9%), РС-вирус (20,0%), бокавирус (9,2%)	РС-вирус (31,1%)	РС-вирус (28%), риновирус (27%), метапневмовирус человека (13%)	Риновирус (18,6%), РС-вирус (16,8%), метапневмовирус (10%)
Классические бактериальные возбудители	15,2% <i>S. pneumoniae</i> – 9,9% <i>H. influenzae</i> – 2,7% <i>S. aureus</i> – 2,0%	27,3% – все случаи 33,7% – очень тяжелая ВП <i>S. pneumoniae</i> – 34% (из всех положительных гемокультур)	7% <i>S. pneumoniae</i> – 4%	<i>S. pneumoniae</i> – 2,3%
Атипичные патогены	1,9% <i>Mycoplasma pneumoniae</i> – 1,5% <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> – 0,4%	< 1%	8% <i>Mycoplasma pneumoniae</i> – 8%	8,8% <i>Mycoplasma pneumoniae</i> – 8,2%

прогнозируют изменения в этиологической структуре ВП, что, с одной стороны, ожидаемо и обусловлено повсеместным использованием вакцинопрофилактики, а, с другой стороны, врачи во всем мире сталкиваются с глобальным влиянием пандемии COVID-19 на профиль патогенов при различных инфекционных заболеваниях, и, в первую очередь, при респираторных инфекциях [33].

За последние несколько лет в мире проведено несколько крупномасштабных исследований по эпидемиологии и этиологии ВП в педиатрической практике: в 2010–2014 гг. исследование GABRIEL (*Global Approach to Biological Research, Infectious disease, and Epidemics in Low-income countries*) [34], в 2011–2014 гг. исследование PERCH (*Pneumonia Etiology Research for Child Health*) [35]. В этих двух исследованиях принимали участие дети в возрасте до 5 лет, госпитализированные по поводу пневмонии. В 2010–2012 гг. в США проведено многоцентровое проспективное исследование этиологии пневмонии у детей EPIC (*Etiology of Pneumonia in the Community*) [36]. В исследовании участвовало 2638 госпитализированных с ВП детей в возрасте до 18 лет с

ВП. Сходное по дизайну исследование CHIRP (*Children's Hospital's Initiative for Research in Pneumonia*) также было проведено в США в 2015–2018 гг. с целью получения данных о клинических характеристиках и этиологии ВП у госпитализированных и амбулаторных пациентов [37]. К основным достоинствам всех этих исследований относятся проспективный характер исследования, стандартизированные подходы к сбору данных и использование для установления этиологии заболевания современных методов молекулярной диагностики (Таблица 4).

Таким образом, результаты проведенных 4 крупномасштабных исследований продемонстрировали, что вирусы (РС-вирус, риновирус и метапневмовирус человека) и классические бактериальные возбудители (в первую очередь, *S. pneumoniae*) являются ведущими патогенами при ВП у детей раннего возраста (до 5 лет), а в более старшем возрасте лидирующими возбудителями являются типичные и атипичные бактериальные патогены (*S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*). Когда же речь идет о тяжелом и очень тяжелом течении ВП, с бактериемией и положительными результатами гемокультур, то в данных ситуациях именно пневмококк является основ-



ным бактериальным патогеном. Т.е., несмотря на повсеместное применение пневмококковой конъюгированной вакцины этиологическая роль *S. pneumoniae* при ВП у детей не утратила актуальность и особенно значима при тяжелом течении заболевания [33–37].

Аналогичный спектр возбудителей был установлен и в недавнем российском исследовании, в котором изучались клинико-этиологические характеристики внебольничной пневмонии у госпитализированных в 2021–2022 гг. детей ( $n = 130$ ) [38]. Основные возбудители ВП у детей младше 5 лет – это респираторные вирусы (44,6%, чаще всего РС-вирус), на втором месте – типичные бактериальные патогены (27,8%), в структуре которых этиологическая значимость *S. pneumoniae* составила 48,3%. Атипичные микроорганизмы у данной категории пациентов с ВП являлись нехарактерными (5,6%). У детей 5–10 лет чаще всего выделялись типичные бактериальные патогены (46,2%), но по сравнению с пациентами раннего возраста снизилось значение *S. pneumoniae* (22,3%). Уменьшилась распространенность вирусных ВП (20,7%), в генезе которых по-прежнему лидировал РС-вирус (49,7%). Атипичные возбудители также выделялись у данной категории пациентов нечасто (5,1%). У детей старше 10 лет подавляющее большинство случаев ВП были ассоциированы с бактериальными патогенами (73,7%). Отмечено значимое увеличение частоты выделения атипичных возбудителей по сравнению с другими возрастными категориями (21,1%), а *M. pneumoniae* явилась наиболее частым верифицированным патогеном (15,8%). Установлена тенденция к дальнейшему снижению этиологической значимости *S. pneumoniae* (19,9%). Вирусные патогены являлись нечастыми возбудителями ВП у детей старше 10 лет (10,6%). В целом распространенность пневмококковой ВП у пациентов разных возрастов составляет 12,3% [38]. В этиологии тяжелой ВП преобладали вирусные (47%) и типичные бактериальные (40%) возбудители; не удалось установить этиологию в 13% случаев; атипичные бактериальные ВП отсутствовали. При среднетяжелом течении вирусы выделялись в 30% случаев, типичные и атипичные бактериальные патогены – в 33% и 9%, соответственно, не удалось установить возбудителя в 28% [38].

**Респираторные вирусы и классические бактериальные возбудители (в первую очередь, *S. pneumoniae*) являются ведущими патогенами при ВП у детей до 5 лет, а в более старшем возрасте чаще всего причиной ВП являются *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. При тяжелом и очень тяжелом течении внебольничной пневмонии с бактериемией основной возбудитель – пневмококк.**

Еще в одном ретроспективном исследовании сравнивался спектр возбудителей ВП у детей, госпитализированных в стационар, до пандемии COVID-19 ( $n = 2364$ ), во время пандемии и в постпандемийный период ( $n = 375$ ) [39]. В постпандемийный период количество

детей, госпитализированных с ВП, было на 84% меньше, чем в допандемийный период. Средний возраст пациентов с ВП в стационаре после COVID-19 уменьшился на 1,5 года, что связано с тем, что частота ВП у детей дошкольного и школьного возраста значительно снизилась, а у детей раннего возраста нет. По меньшей мере один возбудитель был выделен у 2079 из 2364 детей (87,9%) в допандемийный период, и у 305 из 375 детей (81,3%) в постпандемийный период. До COVID-19 соотношение выявленных патогенов было следующим: *M. pneumoniae* (59,6%) > бактерии (50,4%) > вирусы (29,6%) > грибы (3,4%). В постковидный период причинно-значимые патогены при ВП у детей распределялись таким образом: бактерии (56,5%) > вирусы (53,6%) > *M. pneumoniae* (23,5%) > грибы (3,7%). До пандемии основными патогенами были *M. pneumoniae* и бактерии, после начала пандемии – бактерии и вирусы, а частота выделения *M. pneumoniae* снизилась более чем в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ). Что касается бактериальных патогенов, то частота выделения пневмококков до пандемии и после пандемии была примерно одинаковой (43,6% vs. 37,3%,  $p = 0,084$ ), однако значимо увеличилась частота выделения *S. aureus* в постковидный период (7,5% vs. 17,5%,  $p < 0,001$ ), а также значимо уменьшилась частота выделения *H. influenzae* после COVID-19 (39,3% vs. 18,4%,  $p < 0,001$ ). Также в постпандемийный период у детей с ВП статистически значимо реже выделялись аденовирусы, вирусы гриппа, парагриппа, но не РС-вирус [39].

**Частота выделения *S. pneumoniae* у детей с ВП, госпитализированных в стационар, до пандемии COVID-19 и после пандемии не изменилась, однако значимо увеличилась доля *S. aureus* среди возбудителей ВП в постковидный период.**

### Инвазивные бактериальные инфекции до и после пандемии COVID-19

В 2023 г. были опубликованы данные ретроспективного многоцентрового наблюдательного исследования по изучению частоты и структуры инвазивных бактериальных инфекций у детей в Корее за 25-летний период (с 1996 по 2020 г.) [42]. Из 2195 зарегистрированных эпизодов у детей от 3 до 59 мес. наиболее часто при инвазивных бактериальных инфекциях выделялись *S. pneumoniae* (42,4%), *S. aureus* (22,1%) и *Salmonella* spp. (21,0%), у детей старше  $\geq 5$  лет ведущим патогеном был *S. aureus* (58,1%), затем (со значительно меньшей частотой выделения) – *Salmonella* spp. (14,8%) и *S. pneumoniae* (12,2%). Пневмококк был ответственен за 45,3% инвазивных инфекций у детей от 3 до 59 мес. в 1996–2005 гг. и за 54,4% – в 2006–2010 гг. В 2011–2020 гг. доля *S. pneumoniae* в структуре инвазивных бактериальных инфекций снизилась до 35,3%, вторым по частоте выделения в этот период был *S. aureus* (33,3%). Клинические диагнозы включали бактериемию без очага инфекции (37,9%), пневмонию с бактериемией



сацин же был активен в отношении 97,7% штаммов пневмококка только при повышенной экспозиции, однако фторхинолоны не разрешены для применения у детей до 18 лет. Достаточно высокие уровни устойчивости были отмечены к тетрациклину и ко-тримоксазолу (~25% и ~22% изолятов соответственно). 92,5% штаммов *S. pneumoniae* были чувствительны к эртапенему. Штаммов, резистентных к линезолиду и ванкомицину, выявлено не было, а чувствительность к цефтаролину фосамилу составила почти 100% (99,4%).

**Наибольшей активностью в отношении клинических изолятов *S. pneumoniae*, выделенных у пациентов в РФ с респираторными инфекциями в 2020–2022 гг., обладали ванкомицин, линезолид, цефтаролин, моксифлоксацин и эртапенем.**

### Место цефтаролина фосамила в клинических рекомендациях по ВП у детей в РФ

Экспертами Союза педиатров России и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) разработаны актуальные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ВП, которые были одобрены Научно-практическим советом Минздрава России в январе 2022 г. [47].

В рекомендациях разграничена лечебная тактика в случае амбулаторного лечения и при госпитализации в стационар, а в стационаре отдельно приведены подходы к антибактериальной терапии детей с тяжелым течением ВП и при наличии сопутствующих заболеваний (Таблица 5). Так, при госпитализации исходно здоровых детей любого возраста с ВП рекомендуется использовать парентерально (предпочтительно внутривенно) ампициллин или комбинацию амоксициллин + клавулановая

кислота, или другой препарат из группы «комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз» (ингибиторозащищенные пенициллины), или цефтриаксон, или цефотаксим в качестве препарата выбора. В случае тяжелого течения ВП и/или при наличии сопутствующих заболеваний препаратами выбора для эмпирической терапии являются цефтаролина фосамил, эртапенем, имипенем/циластатин или меропенем. В случаях установлении этиологии ВП при выделении высокорезистентных к бензилпенициллину и/или цефтриаксону штаммов *S. pneumoniae* рекомендуется рассмотреть назначение цефтаролина или линезолида в/в [47].

**В российских клинических рекомендациях по ведению детей с ВП цефтаролина фосамила указан первым для эмпирической терапии в случаях тяжелого течения ВП, при наличии сопутствующих заболеваний у госпитализированных детей.**

### Профиль госпитализированного ребенка с ВП, которому показано назначение цефтаролина фосамила

«Портрет» пациента, которому необходимо назначение цефтаролина, складывается из нескольких факторов, таких как (1) тяжесть состояния пациента с ВП, (2) риск инфицирования лекарственно-устойчивыми штаммами *S. pneumoniae*, (3) наличие значимых сопутствующих заболеваний или получение определенной сопутствующей терапии (Таблица 6) [47]. Конечно же, крайне маловероятно, что у одного пациента будут все из нижеперечисленных факторов. И, несомненно, наличие какого-нибудь одного или двух признаков, указанных в таблице (например, факторов риска инфицирования резистентными штаммами пневмококков), далеко не всегда являются весомыми аргументами в пользу

**Таблица 5.** Эмпирическая антибактериальная терапия ВП у детей в возрасте > 3 мес. в стационаре

Стационарное лечение – любой возраст	Амоксициллин + клавулановая кислота** в/в ИЛИ Ампициллин** в/в или в/м ИЛИ Другой ингибиторозащищенный аминопенициллин в/в или в/м ИЛИ ЦС III поколения (Цефтриаксон**, Цефотаксим**) в/в или в/м	При аллергии на β-лактамы АМП Линезолид** в/в Ванкомицин** в/в
	При тяжелом течении ВП, наличии сопутствующих заболеваний:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цефтаролина фосамила** в/в</li> <li>• Эртапенем** в/в</li> <li>• Имипенем + циластатин** в/в</li> <li>• Меропенем** в/в</li> </ul>	
	Рассмотреть назначение дополнительно к β-лактамам АМП: макролиды, если подозревается атипичная этиология ВП или в случае тяжелого течения ВП:	
Азитромицин** внутрь ИЛИ Кларитромицин** внутрь или др. макролиды с соответствующими показаниями в инструкции	При аллергии на макролиды: Доксициклин** (для детей > 8 лет) внутрь	

\*\* лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2021 г. (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р, от 23.11.2020 № 3073-р).

Таблица 6. Профиль госпитализированного пациента с ВП, которому показано назначение цефтаролина фосамила

Тяжесть заболевания	Сопутствующие заболевания/ сопутствующая терапия	Наличие факторов риска инфицирования лекарственно-устойчивыми штаммами <i>S. pneumoniae</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Центральный цианоз или SpO<sub>2</sub> &lt; 90% при дыхании комнатным воздухом (по данным пульсоксиметрии)</li> <li>ДН II степени и более (ЧДД у детей до 1 года &gt; 50 в 1 мин., у детей старше 1 года – &gt; 40 в 1 мин.)</li> <li>Системные опасные признаки (неспособность сосать грудное молоко или пить; нарушение микроциркуляции; нарушения сознания; судороги)</li> <li>Наличие осложнений (деструктивная пневмония, плеврит, ОРДС, системный воспалительный синдром и др.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Иммуносупрессивные заболевания/состояния</li> <li>Применение глюкокортикоидов/иммунодепрессантов</li> <li>Сахарный диабет I типа</li> <li>Хронические заболевания органов дыхания</li> <li>Врожденные пороки сердца</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Прием антибактериальных препаратов в течение предшествующих 3 мес.</li> <li>Посещение ДДУ или контакт с детьми, посещающими ДДУ</li> <li>Госпитализация в предшествующие 3 мес.</li> <li>Проживание в интернатах, детских домах, учреждениях круглосуточного пребывания</li> <li>Иммуносупрессия</li> <li>Отказ от вакцинации против пневмококковой инфекции или неполный курс иммунизации</li> <li>Выделение при бактериологическом исследовании высокорезистентных к бензилпенициллину или цефтриаксону штаммов <i>S. pneumoniae</i></li> </ul>

ДН – дыхательная недостаточность; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ДДУ – детское дошкольное учреждение; ЧДД – частота дыхательных движений.

назначения в качестве стартовой АБТ таких серьезных препаратов, как карбапенемы или цефтаролин. В этой ситуации следование актуальным рекомендациям с учетом клинического мышления, опыта и интуиции врача помогут сделать правильный выбор эмпирической антибактериальной терапии.

Еще два очень важных момента, на которых обязательно следует остановиться. Первый – это **сроки назначения АБТ**. Всем пациентам с диагнозом ВП рекомендуется назначение эмпирической антибактериальной терапии как можно в более короткие сроки (первая доза антибиотика должна быть введена не позднее 4 ч. с момента установления диагноза, а при тяжелой ВП, осложненной септическим шоком, – в течение 1 ч.) [48–50]. Второй аспект касается подхода к **выбору стартовой эмпирической АБТ и назначению максимально активного АМП, перекрывающего весь спектр потенциальных возбудителей ВП с учетом их возможной антибиотикорезистентности**. Следует отметить, что в РФ, к сожалению, даже в отделениях реанимации и интенсивной терапии часто используется эскалационный режим назначения АБТ (т.е. усиление АБТ при отсутствии эффекта или при ухудшении состояния пациента после назначения обычно применяемых препаратов стартовой АБТ) [48]. Классическое исследование Montravers P. и соавт., результаты которого были опубликованы еще в 1996 г., показало, что при интраабдоминальных инфекциях усиление (эскалация) АБТ после выделения возбудителя уже не влияло на смертность [51].

Деэскалация предусматривает назначение наиболее активного АМП с широким спектром активности в качестве стартовой терапии инфекционного заболевания с последующей заменой его на препарат более узкого спектра действия (по результатам микробиологического исследования) и сокращение продолжительности АБТ на основании клинических и микробиологических дан-

ных [48]. Отказ от деэскалации с длительным эмпирическим применением антибиотиков широкого спектра действия способствует увеличению продолжительности пребывания в стационаре и повышению риска формирования и распространения антибиотикорезистентности. Можно сказать, что деэскалация – это стратегия, целью которой является достижение максимально возможного баланса первоначальной высокоэффективной эмпирической терапии с назначением антибиотика широкого спектра действия, перекрывающего наиболее вероятные патогены, и минимизация негативного влияния АБТ и, прежде всего, риска появления и распространения резистентных патогенов [53].

Касательно ВП следует отметить очень ограниченное количество публикаций (в основном это ретроспективные исследования), которые бы подтверждали целесообразность использования деэскалационной терапии у пациентов с ВП (и взрослых, и детей) [53, 54].

В 2015 г. был опубликован вторичный анализ базы данных международного когортного исследования CAPO (Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study), которая содержит сведения о 660 госпитализированных пациентах с пневмонией и бактериемией из 35 стран (2001–2013 гг.) [55]. Деэскалационная терапия определялась как смена соответствующей эмпирически назначенной АБТ широкого спектра действия на препараты более узкого спектра в соответствии с результатами культурального исследования в течение 7 дней после поступления в стационар. Проводилось сравнение 2 групп пациентов – группа деэскалации и группа, в которой антибиотикотерапия не была деэскалирована. В исследовании проанализированы данные 261 пациента с ВП и бактериемией. Грамположительные бактерии были ответственны за 88,1% случаев заболевания, причем наиболее часто выделялся *S. pneumoniae* (75,9%), а грамо-

трицательные микроорганизмы были выделены только в 7,3% случаев. Деэскалация была выполнена у 165 пациентов (63,2%). В группе пациентов, у которых деэскалация не проводилась, отмечалось более тяжелое течение ВП. После корректировки с учетом вмешивающихся факторов оказалось, что деэскалация не привела к повышению риска 30-дневной летальности. Таким образом, по результатам данного исследования деэскалационная АБТ представляется безопасной у пациентов с ВП и бактериемией, однако для окончательных выводов необходимо провести рандомизированные клинические исследования [55].

Еще в одном ретроспективном анализе подтверждена возможность проведения деэскалации АБТ у госпитализированных взрослых пациентов с пневмококковой ВП, и данный подход рассматривается в качестве безопасной и эффективной в плане сокращения продолжительности пребывания в стационаре стратегии и не оказывает негативного влияния на результаты лечения пациентов с пневмококковой ВП (даже с бактериемией и тяжелым течением заболевания) [56].

В настоящее время в США проводится крупное проспективное кластер-рандомизированное исследование по изучению двух потенциальных способов безопасного сокращения применения антибиотиков широкого спектра действия – это использование диагностических экспресс-тестов, которые могут дать точные результаты об этиологии ВП в течение нескольких часов, избавляя от необходимости эмпирической терапии, и деэскалация АБТ под руководством фармаколога стационара в течение 48 ч. после отрицательных результатов культурального исследования у клинически стабильных пациентов [57]. Планируется, что в данном исследовании примут участие более 12 тыс. взрослых пациентов с ВП. В случае доказательства тестируемых в данном исследовании гипотез полученные выводы должны привести к оптимизации практики использования АМП у пациентов с ВП в стационаре, а также к улучшению результатов лечения пациентов с ВП и снижению затрат на здравоохранение, а также могут быть включены в клинические рекомендации по ВП для оптимизации тактики ведения пациентов [57].

Тем не менее, несмотря на очень ограниченные данные ретроспективных исследований по использованию тактики деэскалации у пациентов с ВП, остается несомненной необходимость эмпирического назначения максимально активных АМП, перекрывающих весь спектр потенциальных возбудителей ВП с учетом их возможной антибиотикорезистентности в стране/регионе.

**У госпитализированных детей с ВП стартовая эмпирическая АБТ должна начинаться как можно быстрее (не позднее 4 ч. с момента установления диагноза, а при тяжелой ВП, осложненной септическим шоком, – в течение 1 ч.) с назначения максимально активного АМП, перекрывающего весь спектр потенциальных возбудителей ВП с учетом их возможной антибиотикорезистентности.**

## Инфекции кожи и мягких тканей у детей

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) и осложненные ИКМТ охватывают широкий спектр заболеваний. В 1998 г. FDA классифицировала ИКМТ на 2 большие категории: неосложненные ИКМТ, к которым относятся поверхностные инфекции, такие как целлюлит, простые абсцессы, импетиго, фурункулы, рожистое воспаление, которые требуют применения антибиотиков или хирургической тактики только для дренирования абсцесса [58]. В отличие от этого, осложненные ИКМТ включают глубокие или некротизирующие инфекции, требующие значительного хирургического вмешательства с дренированием и санацией: инфицированные язвы и ожоговые повреждения, глубокие абсцессы, распространенные флегмоны (целлюлит), пиомиозит, некротизирующий фасциит, клостридиальный мионекроз и гангрену Фурнье или инфекции, протекающие на фоне тяжелой соматической патологии (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, заболевания периферических артерий), такие как некротизирующие инфекции, инфицированные язвы, инфицированные ожоги и крупные абсцессы, которые требуют значительного хирургического вмешательства с дренированием и адекватной санацией [58–62].

В 2013 г. FDA в клиническую практику был внедрен еще один термин – острые бактериальные инфекции кожи и мягких тканей (ОБИКМТ) – для более детального определения, какой из антибиотиков должен быть использован по данному показанию [63]. Определение ОБИКМТ включает распространенный целлюлит/рожу, раневую инфекцию и инфекцию хирургического разреза (ИХР), крупные подкожные абсцессы с площадью поражения (эритема, отек или уплотнение) более 75 см<sup>2</sup>. В целом, по сравнению с оИКМТ понятие ОБИКМТ объединяет группу среднетяжелых инфекций, однако нередко они по тяжести перекрывают друг друга [58, 63].

В США число госпитализаций по поводу ИКМТ в период с 2000 по 2004 г. увеличилось ~30% и стало самой быстрорастущей причиной госпитализаций в период с 1997 по 2007 г. среди пациентов всех возрастов [64]. Аналогичная тенденция наблюдалась и у педиатрических пациентов в период с 2000 по 2010 г. [65]. В последние годы также значительно увеличилась частота госпитализации педиатрических пациентов с ОБИКМТ [66].

## Этиология

Как и у взрослых, распространенными этиологическими бактериальными патогенами при ОБИКМТ среди детей всех возрастных групп являются *S. aureus* и *S. pyogenes* [58, 67, 68]. Значительно менее часто выделяются другие виды *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis*. Кроме грамположительных микроорганизмов в этиологический спектр ИКМТ входят грамотрицательные бактерии и смешанная флора [62]. Возбудитель ОБИКМТ определяется множеством факторов, связан-

ных с пациентом (тяжесть, область поражения, клинические условия, факторы риска, географический регион), и микроорганизмом (вирулентность) [58].

Согласно данным проекта AWARE (AWAREness during RESuscitation), в 2008–2012 гг. наиболее частыми возбудителями были *S. aureus* (~50%), *Enterococcus* spp. (~10%), грамотрицательные энтеробактерии (~10%) [69]. Наиболее частыми возбудителями ИОХВ были *S. aureus* (33%), коагулазонегативные стафилококки (11%), энтерококки (8%) и *E. coli* (6%) [70].

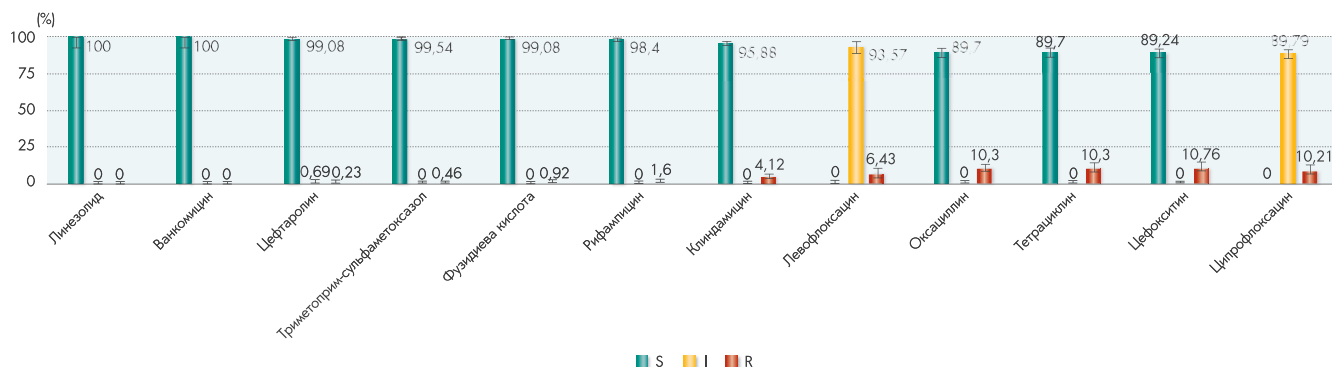
**Наибольшее частыми возбудителями ИКМТ у детей всех возрастных групп и взрослых пациентов являются *S. aureus* и *S. pyogenes*. Другие грамположительные патогены и грамотрицательные микроорганизмы выделяются значимо реже.**

### Антибиотикорезистентность *S. aureus* в РФ

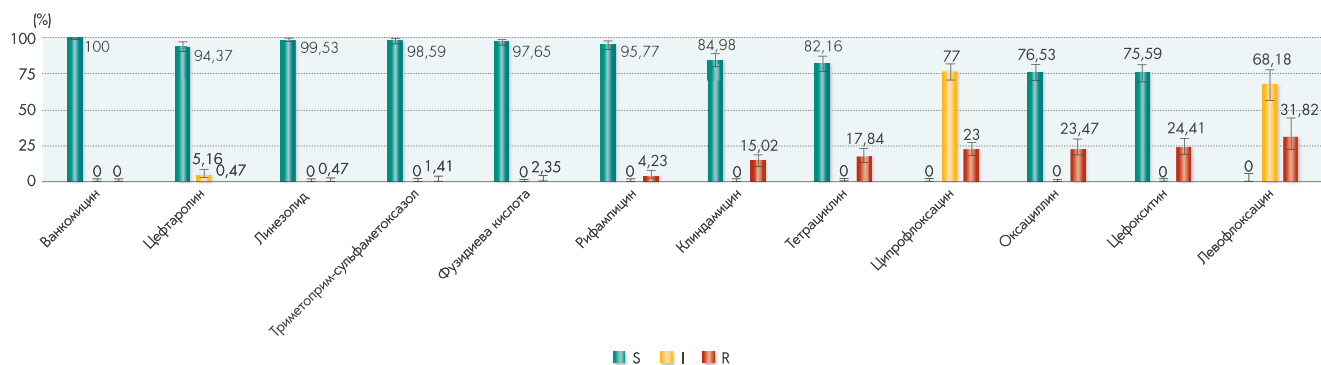
Отдельно следует остановиться на роли метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) при ИКМТ. Если раньше MRSA преимущественно относили к воз-

будителям нозокомиальных инфекций, то в настоящее время в США и ряде стран Европы появились генетически отличные от предшествующих внебольничные штаммы или так называемые **community-associated MRSA (CA-MRSA)**. CA-MRSA – это штаммы MRSA, выделенные от пациентов в амбулаторных или внебольничных условиях или в течение первых 48 ч. с момента госпитализации [71]. Соответственно, **healthcare-associated MRSA (HA-MRSA)** – это штаммы MRSA, выделяемые у лиц, обратившихся за помощью в медицинские учреждения [71].

В РФ ситуацию с распространением MRSA, с одной стороны, нельзя оценить в силу отсутствия централизованной системы по сбору данных о циркуляции госпитальных и внегоспитальных патогенов, с другой – имеющиеся исследования показывают крайнюю неравномерность их распространения [72]. Так, частота встречаемости MRSA может колебаться от 0 до 80% в зависимости от стационара и географического региона [72]. К счастью, в РФ проблема CA-MRSA является не такой актуальной, как в США или Европе [73].



**Рисунок 2.** Активность антибактериальных препаратов против штаммов *S. aureus*, выделенных при внебольничных ИКМТ, у пациентов в РФ в 2020–2022 гг. (n = 437)



**Рисунок 3.** Активность антибактериальных препаратов против штаммов *S. aureus*, выделенных при нозокомиальных ИКМТ, у пациентов в РФ в 2020–2022 гг. (n = 213)

Сведения о резистентности штаммов *S. aureus*, выделенных в РФ за период с 2020 по 2022 г. у пациентов (взрослые и дети) с внебольничными и нозокомиальными ИКМТ, также представлены по данным онлайн проекта «Карта антибиотикорезистентности России» (Рисунки 2 и 3). С внебольничными ИКМТ ситуацию можно охарактеризовать как относительно благополучную (Рисунок 2), за исключением доли MRSA (10,3%). При нозокомиальных ИКМТ ситуация значительно хуже: резистентность к клиндамицину составляет 15% (в сравнении с 4,1% при внебольничных ИКМТ), тетрациклину 17,6% (при внебольничных – 10,3%), 23% и 31,8% штаммов высокорезистентны к ципрофлоксацину и левофлоксацину соответственно, а частота выделения MRSA составляет 23,5% (Рисунок 3). При этом и в случаях выделения *S. aureus* при внебольничных ИКМТ, и при нозокомиальных инфекциях сохраняют активность от 95% до 100% ванкомицин, линезолид, цефтаролин, триметоприм/сульфаметоксазол, фузидиевая кислота и рифампицин (Рисунки 2 и 3).

**Наибольшей активностью в отношении клинических изолятов *S. aureus*, выделенных у пациентов в РФ как с внебольничными, так и с нозокомиальными ИКМТ в 2020–2022 гг., обладали ванкомицин, линезолид, цефтаролин, триметоприм/сульфаметоксазол, фузидиевая кислота и рифампицин.**

### Место цефтаролина фосамила в терапии ИКМТ у детей в РФ

К сожалению, на текущий момент нет разработанных российских рекомендаций по терапии ИКМТ ни у взрослых пациентов, ни у детей.

Наиболее детальные рекомендации по тактике терапии ИКМТ изложены в нескольких протоколах: Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America – IDSA) по терапии ИКМТ (2014 г.) [60], в рекомендациях по лечению MRSA-инфекций IDSA [75] и Британского общества по антимикробной химиотерапии BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) [76] и позиции междисциплинарной консенсусной конференции под эгидой Всемирного общества неотложной хирургии (World Society of Emergency Surgery – WSES) и Европейского общества хирургических инфекций (Surgical Infection Society Europe – SIS-E) [77]. Переносить указанные выше рекомендации на российскую клиническую практику не всегда целесообразно и рационально, поскольку (1) частота выделения MRSA при внебольничных инфекциях кожи и мягких тканей в РФ значительно ниже, чем в США и Европе, (2) данные по резистентности внебольничных и нозокомиальных штаммов *S. aureus* в РФ значительно более благоприятные, чем в других странах, и (3) перечень АМП, одобренных FDA для применения у детей при инфекциях, вызванных MRSA, в США ограничен [78]. Согласно британским рекомендациям по MRSA, если местная распростра-

ненность MRSA составляет > 10% среди всех выделенных изолятов *S. aureus*, то эмпирическая антибиотикотерапия подозреваемой инфекции *S. aureus* должна включать препарат, обладающий активностью против MRSA [79], а в РФ при внебольничных ИКМТ частота выделения MRSA составляет 10,3%, при нозокомиальных – 23,5%, что, несомненно, следует учитывать при выборе эмпирической АБТ.

У каких пациентов с оИКМТ следует рассмотреть назначение цефтаролина:

1. Госпитализированные пациенты с тяжелыми оИКМТ.
2. Пациенты с неизвестной или предполагаемой полимикробной этиологией оИКМТ.
3. Пациенты с оИКМТ и сопутствующими заболеваниями / состояниями (сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, врожденной или ятрогенной иммуносупрессией).
4. Пациенты с оИКМТ и бактериемией.
5. Пациенты с обширными инфицированными ожогами.
6. Пациенты, у которых имеется предполагаемая или подтвержденная MRSA-этиология оИКМТ.
7. Дети, которые на начальном этапе получали амбулаторно АБТ по поводу ИКМТ, однако, несмотря на АБТ и адекватное хирургическое вмешатель-

**Таблица 7.** Дозирование цефтаролина у подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела  $\geq$  33 кг

Показание	Доза	Частота введения	Длительность инфузии	Длительность терапии
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	600 мг	Каждые 12 ч.	5–60 мин.	5–14 дней
Внебольничная пневмония	600 мг	Каждые 12 ч.	5–60 мин.	5–14 дней

**Таблица 8.** Дозирование цефтаролина у детей с рождения до 12 лет и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела < 33 кг

Возраст и масса тела	Доза	Частота введения*	Длительность инфузии
От 12 до 18 лет с массой тела < 33 кг	12 мг/кг	Каждые 8 ч.	5–60 мин.
От 2 до 12 лет	12 мг/кг	Каждые 8 ч.	5–60 мин.
От 2 мес. до 2 лет	8 мг/кг	Каждые 8 ч.	5–60 мин.
Новорожденные – 2 мес.	6 мг/кг	Каждые 8 ч.	60 мин.

\* разовая доза, вводимая каждые 8 ч., не должна превышать 400 мг.

ство, у них отмечается клиническая неэффективность или ухудшение состояния и потребовалась госпитализация в стационар.

**При рассмотрении стартовой терапии детям с тяжёлыми оИКМТ, госпитализированным в стационар, следует отдать предпочтение эмпирическому назначению АМП с широким спектром активности в отношении, прежде всего, грамположительных возбудителей.**

### Рекомендации по режиму дозирования цефтаролина у детей

Цефтаролин вводится в/в в виде инфузии. Рекомендуемые режимы дозирования представлены в Таблицах 7 и 8 [16].

### Заключение

Цефалоспорины V поколения цефтаролина фосамил – это уникальные β-лактамы и единственный зарегистрированный на настоящий момент в РФ цефалоспорины с активностью в отношении MRSA, одобренный для лечения детей с ВП и оИКМТ, включая случаи с сопутствующей бактериемией. Место цефтаролина в лечении тяжелых и жизнеугрожающих инфекций у детей обусловлено, прежде всего, его высокой активностью в отношении ключевых возбудителей ВП и оИКМТ (в первую очередь, *S. pneumoniae* и *S. aureus*, включая MRSA), бактерицидным механизмом действия с высокой скоростью гибели бактерий, созданием эффективных концентраций и проникновением в очаг инфекции, низким потенциалом развития резистентности, доказанным быстрым развитием клинического эффекта, высокой клинической эффективностью при перечисленных инфекциях и благоприятным профилем переносимости и безопасности [62].

### Литература

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
2. Gigante V., Sati H., Beyer P. Recent advances and challenges in antibacterial drug development. *ADMET DMPK*. 2022;10(2):147-151. DOI: 10.5599/admet.1271
3. World Health Organization's (WHO) «2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis». World Health Organization. Geneva; 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240047655>. Accessed April 2024.
4. Novel Drug Approvals for 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2019>. Accessed April 2024.
5. EMA. Human medicines: highlights of 2020. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2020_en.pdf). Accessed April 2024.
6. Novel Drug Approvals for 2021. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2021>. Accessed April 2024.
7. Novel Drug Approvals for 2022. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2022>. Accessed April 2024.
8. Novel Drug Approvals for 2023. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2023>. Accessed April 2024.
9. Kozlov R.S., Stetsiuk O.U., Andreeva I.V. Ceftazidime-avibactam: new rules for the game against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiia*. 2018;20(1):24-34. Russian. (Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(1):24-34.) DOI: 10.36488/стас.2018.1.24-34
10. Stetsiuk O.U., Andreeva I.V., Lekmanov A.U., Haykina E.V. Ceftazidime-avibactam use in children and adolescents. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiia*. 2021;23(2):173-183. Russian. (Стецюк О.У., Андреева И.В., Лекманов А.У., Хайкина Е.В., Цефтазидим-авибактам в педиатрии – «портрет» пациента: кому и когда? *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*. 2021;23(2):173-183.) DOI: 10.36488/стас.2021.2.173-183
11. Belevsky A.S., Brodskaya O.N. Ceftaroline fosamil – a new antibiotic for the treatment of out-of-hospital pneumonia. *Atmosphere. Pulmonology & Allergology*. 2013;3:45-50. Russian. (Белевский А.С., Бродская О.Н. Цефтаролина фосамил – новый антибиотик для лечения внебольничной пневмонии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013;3:45-50.)
12. Shandurenko I.N. New antibiotic in treatment of surgical infection: the first experience. *Pirogov Russian journal of surgery*. 2015;(3):81-83. Russian. (Шандуренко И.Н. Новый антибиотик для лечения хирургических инфек-



- ций: первый опыт. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015;(3):81-83.) DOI: 10.17116/hirurgia2015381-83
13. Zyryanov S.K., Belousov D.Y., Afanasyeva E.V. Comparative pharmacoeconomic analysis of ceftaroline fosamil in the treatment of complicated skin and soft tissues infections. *Good clinical practice*. 2015;(3):43-59. Russian. (Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Сравнительный фармакоэкономический анализ цефтаролина при лечении осложнённых инфекций кожи и мягких тканей. *Качественная клиническая практика*. 2015;(3):43-59.)
  14. Sinopalnikov A.I. Ceftaroline: new possibilities of short-term courses of antibacterial therapy in hospitalized patients with extramural pneumonia. *Clinical medicine*. 2014;92(1):21-27. Russian. (Синопальников А.И. Цефтаролин: новые возможности коротких курсов антибактериальной терапии у госпитализированных больных внебольничной пневмонией. *Клиническая медицина*. 2014;92(1):21-27.)
  15. Bradley J.D, Nelson J.D. 2024 *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy*, 30th Edition. ISBN-13: 978-1-61002-696-3, 384 p.
  16. Prescribing information for the medicinal product Zinforo. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d8f547d1-e210-455f-aa40-1e29b89d43e1&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d8f547d1-e210-455f-aa40-1e29b89d43e1&t=). Accessed April 2024. Russian. (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зинфоро [Zinforo]. Доступно по адресу: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d8f547d1-e210-455f-aa40-1e29b89d43e1&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d8f547d1-e210-455f-aa40-1e29b89d43e1&t=). Ссылка активна на апрель 2024 г.)
  17. File T.M., Wilcox M.H., Stein G.E. Summary of ceftaroline fosamil clinical trial studies and clinical safety. *Clin Infect Dis*. 2012;55(3):173-180. DOI: 10.1093/cid/cis559
  18. Ge Y., Biek D., Talbot G.S. *In vitro* profiling of ceftaroline against a collection of recent bacterial clinical isolates from across the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(9):3398-3407. DOI: 10.1128/AAC.00149-08
  19. Citron D.M., Tyrrell K.L., Merriam C.V., Goldstein E.J. *In vitro* activity ceftaroline against 623 diverse strains of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(4):1627-1632. DOI: 10.1128/AAC.01788-09
  20. Richter S.S., Heilmann K.P., Dohrn C.L., Riahi F., Costello A.J., Kroeger J.S., et al. Activity of ceftaroline and epidemiologic trends in *Staphylococcus aureus* isolates collected from 43 medical centers in the United States in 2009. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(9):4154-4160. DOI: 10.1128/AAC.00315-11
  21. Pfaller M.A., Mendes R.E., Flamm R.K., Jones R.N., Sader H.S. Ceftaroline activity against multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* from U.S. medical centers (2014) and molecular characterization of a single ceftaroline nonsusceptible isolate. *Microb Drug Resist*. 2017;23(5):571-579. DOI: 10.1089/mdr.2016.0258
  22. Yim J., Molloy L.M., Newland J.G. Use of ceftaroline fosamil in children: review of current knowledge and its application. *Infect Dis Ther*. 2017;6(1):57-67. DOI: 10.1007/s40121-016-0144-8
  23. Lodise T.P., Low D.E. Ceftaroline fosamil in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia and acute bacterial skin and skin structure infections. *Drugs*. 2012;72(11):1473-1493. DOI: 10.2165/11635660-000000000-00000
  24. Ghamrawi R.J., Neuner E., Rehm S.J. Ceftaroline fosamil: a super-cephalosporin? *Cleve Clin J Med*. 2015;82(7):437-444. DOI: 10.3949/ccjm.82a.14105
  25. Riccobene T.A., Khariton T., Knebel W., Das S., Li J., Jandourek A., et al. Modeling and target attainment simulations to support dosing of ceftaroline fosamil in pediatric patients with acute bacterial skin and skin structure infections and community-acquired bacterial pneumonia. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(3):345-355. DOI: 10.1002/jcph.809
  26. Korczowski B., Antadze T., Giorgobiani M., Stryjewski M.E., Jandourek A., Smith A., et al. A multicenter, randomized, observer-blinded, active-controlled study to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus comparator in pediatric patients with acute bacterial skin and skin structure infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(8):e239-e247. DOI: 10.1097/INF.0000000000001191
  27. Cannavino C.R., Nemeth A., Korczowski B., Bradley J.S., O'Neal T., Jandourek A., et al. A randomized, prospective study of pediatric patients with community-acquired pneumonia treated with ceftaroline versus ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(7):752-759. DOI: 10.1097/INF.0000000000001159
  28. Blumer J.L., Ghonghadze T., Cannavino C., O'Neal T., Jandourek A., Friedland H.D., et al. A multicenter, randomized, observer-blinded, active-controlled study evaluating the safety and effectiveness of ceftaroline compared with ceftriaxone plus vancomycin in pediatric patients with complicated community-acquired bacterial pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(7):760-766. DOI: 10.1097/INF.0000000000001160
  29. Teflaro prescribing information. Forest Pharmaceuticals, Inc, Allergan. May 2016. Available at: [https://www.allergan.com/assets/pdf/teflaro\\_pi](https://www.allergan.com/assets/pdf/teflaro_pi). Accessed April 2024.
  30. Rosanova M.T., Sberna N., Lede R. Safety and effectiveness of ceftaroline fosamil in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(3):e205-e210. DOI: 10.5546/aap.2019.eng.e205
  31. McAllister D.A., Liu L., Shi T., Chu Y., Reed C., Burrows J., et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e47-e57. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30408-X
  32. GBD 2017 Lower Respiratory Infections Collaborators. Quantifying risks and interventions that have affected the burden of lower respiratory infections among children younger than 5 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(1):60-79. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30410-4
  33. Yun K.W. Community-acquired pneumonia in children: updated perspectives on its etiology, diagnosis, and

- treatment. *Clin Exp Pediatr.* 2024;67(2):80-89. DOI: 10.3345/cep.2022.01452
34. Bénet T., Sánchez Picot V., Messaoudi M., Chou M., Eap T., Wang J., et al. Microorganisms associated with pneumonia in children < 5 years of age in developing and emerging countries: the GABRIEL pneumonia multicenter, prospective, case-control study. *Clin Infect Dis.* 2017;65(4):604-612. DOI: 10.1093/cid/cix378
  35. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet.* 2019;394(10200):757-779. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30721-4
  36. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R., Ampofo K., Bramley A.M., Reed C., et al. CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015;372(9):835-845. DOI: 10.1056/NEJMoa1405870
  37. Yun K.W., Wallihan R., Desai A., Alter S., Ambroggio L., Cohen D.M., et al. Children's hospitals initiative for research in pneumonia. Clinical characteristics and etiology of community-acquired pneumonia in US children, 2015-2018. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(5):381-387. DOI: 10.1097/INF.0000000000003475
  38. Kozyrev E.A. Clinical and etiologic characterization of community-acquired pneumonia in children. Ph.D. thesis, St. Petersburg, 2023, 156 p. Russian. (Козырев Е.А. Клинико-этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей. Дисс. ... канд. мед. наук, Санкт-Петербург, 2023, 156 с.)
  39. Zhang L.N., Cao L., Meng L.H. Pathogenic changes of community-acquired pneumonia in a children's hospital in Beijing, China before and after COVID-19 onset: a retrospective study. *World J Pediatr.* 2022;18(11):746-752. DOI: 10.1007/s12519-022-00592-8
  40. Cherian T., Mulholland E.K., Carlin J.B., Ostensen H., Amin R., de Campo M., et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull World Health Organ.* 2005;83(5):353-359. PMID: 15976876.
  41. World Health Organization. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses. 2nd ed. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2013. Available at: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/978-92-4-154837-3>. Accessed April 2024.
  42. Song S.H., Lee H., Lee H.J., Song E.S., Ahn J.G., Park S.E., et al. Twenty-five year trend change in the etiology of pediatric invasive bacterial infections in Korea, 1996-2020. *J Korean Med Sci.* 2023;38(16):e127. DOI: 10.3346/jkms.2023.38.e127
  43. Engstrom E.E., Plattner A.S., McNeil J.C., Hulten K.G., Reich P.J., Boyle M.G., et al. Invasive community-onset gram-positive infections from July 2018 through December 2022 at 2 children's hospitals. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(11):ofad563. DOI: 10.1093/ofid/ofad563
  44. Bertran M., Amin-Chowdhury Z., Sheppard C.L., Eletu S., Zamarreño D.V., Ramsay M.E., et al. Increased incidence of invasive pneumococcal disease among children after COVID-19 pandemic, England. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(8):1669-1672. DOI: 10.3201/eid2808.220304
  45. Singer R., Abu Sin M., Tenenbaum T., Toepfner N., Berner R., Buda S., et al. The increase in invasive bacterial infections with respiratory transmission in Germany, 2022/2023. *Dtsch Arztebl Int.* 2024;121(4):114-120. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0261
  46. Kim Y.K., Choi Y.Y., Lee H., Song E.S., Ahn J.G., Park S.E., et al. Differential impact of nonpharmaceutical interventions on the epidemiology of invasive bacterial infections in children during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(2):91-96. DOI: 10.1097/INF.0000000000003414
  47. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Edelstein M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V., et al. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia.* 2021;23(2):198-204. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В. и соавт. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021;23(2):198-204). DOI: 10.36488/смас.2021.2.198-204
  48. Baranov A.A., Kozlov R.S., Namazova-Baranova L.S., Andreeva I.V., Bakradze M.D., Vishneva E.A., et al. Pneumonia (out-of-hospital), children > 3 months. Clinical Guidelines (ID 714), 2022, 82 p. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_1). Accessed April 2024. Russian. (Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.В., Бакрадзе М.Д., Вишнёва Е.А. и соавт. Пневмония (внебольничная), дети > 3 мес. Клинические рекомендации (ID 714), 2022, 82 стр. Доступно по адресу: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_1). Ссылка активна на апрель 2024.)
  49. Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. Modern principles of antibacterial therapy of severe and life-threatening bacterial infections. *Farmateka.* 2008;(4):12-17. (Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные принципы антибактериальной терапии тяжелых и жизнеугрожающих бактериальных инфекций. Фарматека. 2008;4:12-17.)
  50. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W., Ma A., Bartlett J.G. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):637-644. DOI: 10.1001/archinte.164.6.637
  51. Mortensen E.M., Restrepo M., Anzueto A., Pugh J. Effects of guideline-concordant antimicrobial therapy on mortality among patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 2004;117(10):726-731. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.06.028
  52. Montravers P., Gauzit R., Muller C., Marmuse J.P., Fichelle A., Desmots J.M. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 1996;23(3):486-494. DOI: 10.1093/clinids/23.3.486

53. Kaye K.S. Antimicrobial de-escalation strategies in hospitalized patients with pneumonia, intra-abdominal infections, and bacteremia. *J Hosp Med.* 2012;7(1):13-21. DOI: 10.1002/jhm.983
54. Uda A., Tokimatsu I., Koike C., Osawa K., Shigemura K., Kimura T., et al. Antibiotic de-escalation therapy in patients with community-acquired nonbacteremic pneumococcal pneumonia. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(6):1611-1617. DOI: 10.1007/s11096-019-00926-z
55. Carugati M., Franzetti F., Wiemken T., Kelley R.R., Peyrani P., Blasi F., et al. De-escalation therapy among bacteraemic patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(10):936.e11-18. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.06.015
56. Viasus D., Simonetti A.F., Garcia-Vidal C., Niubó J., Dorca J., Carratalà J. Impact of antibiotic de-escalation on clinical outcomes in community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(2):547-553. DOI: 10.1093/jac/dkw441
57. Deshpande A., Walker R., Schulte R., Pallotta A.M., Tereshchenko L.G., Hu B., et al. Reducing antimicrobial overuse through targeted therapy for patients with community-acquired pneumonia: a study protocol for a cluster-randomized factorial controlled trial (CARE-CAP). *Trials.* 2023;24(1):595. DOI: 10.1186/s13063-023-07615-3
58. Beloborodov V.B. Complicated skin and soft tissue infections: the modern features of antibiotic therapy. *Consilium Medicum.* 2017;19(7.2):7-12. Russian. (Белобородов В.Б. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей: современные особенности антибактериальной терапии. *Consilium Medicum.* 2017;19(7.2):7-12.) DOI: 10.26442/2075-1753\_19.7.2.7-12
59. Merlino J.I., Malangoni M.A. Complicated skin and soft-tissue infections: diagnostic approach and empiric treatment options. *Cleve Clin J Med.* 2007;74(4):21-28. DOI: 10.3949/ccjm.74.suppl\_4.s21
60. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F., Dellinger E.P., Goldstein E.J., Gorbach S.L., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):147-159. DOI: 10.1093/cid/ciu296
61. Surgical infections of skin and soft tissues. Russian national recommendations. Edited by B.R. Gelfand. Ed. 2nd revised and supplemented. Moscow, 2015. Available at: <https://www.nasci.ru/?id=3392&download=1>. Accessed April 2024. Russian. (Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р. Гельфанда. Изд. 2-е перераб. и доп. Москва, 2015. Доступно по адресу: <https://www.nasci.ru/?id=3392&download=1>. Ссылка активна на апрель 2024 г.)
62. Esposito S., Bassetti M., Concia E., De Simone G., De Rosa F.G., Grossi P., et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update. *J Chemother.* 2017; 29:197-214. DOI: 10.1080/1120009X.2017.1311398
63. US Food Drug and Administration. Guidance for industry acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. 2013. Available at: <https://www.fda.gov/media/71052/download>. Accessed April 2024.
64. Miller L.G., Eisenberg D.F., Liu H., Chang C.L., Wang Y., Luthra R., et al. Incidence of skin and soft tissue infections in ambulatory and inpatient settings, 2005–2010. *BMC Infect Dis.* 2015;15:362. DOI: 10.1186/s12879-015-1071-0
65. Mistry R.D., Weisz K., Halden S.F., Alpern E.R. Emergency management of pediatric skin and soft tissue infections in the community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* era. *Acad Emerg Med.* 2010;17:187-193. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2009.00652.x
66. Moore S.J., O'Leary S.T., Caldwell B., Knepper B.C., Pawlowski S.W., Burman W.J., et al. Clinical characteristics and antibiotic utilization in pediatric patients hospitalized with acute bacterial skin and skin structure infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:825-828. DOI: 10.1097/INF.0000000000000304
67. Lindquist B., Wang N.E., Felter R.A. Diagnosis and treatment of skin and soft tissue infections. *Pediatr Emerg Med Rep.* 2015;20:69-79.
68. Scott L.J. Ceftaroline fosamil: a review in complicated skin and soft tissue infections and community-acquired pneumonia. *Drugs.* 2016;76:1659-1674. DOI: 10.1007/s40265-016-0654-4
69. Jones R.N., Mendes R.E., Sader H.S. Ceftaroline activity against pathogens associated with complicated skin and skin structure infections: results from an international surveillance study. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(4):17-31. DOI: 10.1093/jac/dkq252
70. Anderson D.J., Sexton D.J., Kanafani Z.A., Auten G., Kaye K.S. Severe surgical site infection in community hospitals: epidemiology, key procedures, and the changing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(9):1047-1053. DOI: 10.1086/520731
71. Nathwani D., Morgan M., Masterton R.G., Dryden M., Cookson B.D., French G., et al. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(5):976-994. DOI: 10.1093/jac/dkn096
72. Gostev V.V., Sidorenko S.V. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the problem of distribution in the world and Russia. *Farmateka.* 2015;6(299):30-38. Russian. (Гостев В.В. Сидоренко С.В. Метициллинрезистентные золотистые стафилококки: проблема распространения в мире и России. *Фарматека.* 2015;6:30-38.)
73. Baranovich T., Potapov V., Yamamoto T. The first isolation of Panton-Valentine leukocidin (PVL) positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) in Russia. *Euro Surveill.* 2007;12(3):E070315.4. DOI: 10.2807/esw.12.11.03157-en
74. Galli L., Venturini E., Bassi A., Gattinara G.C., Chiappini E., Defilippi C., et al. Common community-acquired bacterial skin and soft-tissue infections in children: an

- intersociety consensus on impetigo, abscess, and cellulitis treatment. *Clin Ther.* 2019;41:532–551.e17. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.01.010
75. Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., Daum R.S., Fridkin S.K., Gorwitz R.J., et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):e18-55. DOI: 10.1093/cid/ciq146
76. Gould F.K., Brindle R., Chadwick P.R., Fraise A.P., Hill S., Nathwani D., et al. MRSA Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(5):849-861. DOI: 10.1093/jac/dkp065
77. Sartelli M., Guirao X., Hardcastle T.C., Kluger Y., Boermeester M.A., Raşa K., et al. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg.* 2018;13:58. DOI: 10.1186/s13017-018-0219-9
78. Syriopoulou V., Dailiana Z., Dmitriy N., Utili R., Pathan R., Hamed K. Clinical experience with daptomycin for the treatment of gram-positive infections in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(5):511-516. DOI: 10.1097/INF.0000000000001076
79. Gemmel C.G., Edwards D.I., Fraise A.P., Gould F.K., Ridgway G.L., Warren R.E. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(4):589-608. DOI: 10.1093/jac/dkl017
80. Esposito S., Carrothers T.J., Riccobene T., Stone G.G., Kantecki M. Ceftaroline fosamil for treatment of pediatric complicated skin and soft tissue infections and community-acquired pneumonia. *Paediatr Drugs.* 2021;23(6):549-563. DOI: 10.1007/s40272-021-00468-w