

М.Р. Джекобс, США; Р. Даган, Израиль

Проблема антибиотикорезистентности при инфекционных заболеваниях респираторного тракта у детей

За последние годы резистентность основных бактериальных возбудителей инфекций дыхательных путей значительно увеличилась, что требует переоценки подходов к эмпирической антибиотикотерапии инфекционных заболеваний респираторного тракта в педиатрической популяции.

На протяжении последних двух десятилетий антибиотикорезистентность возникла у многих бактерий, вызывающих внебольничные инфекции дыхательных путей. У детей это такие заболевания, как острый средний отит (ОСО), острый синусит, фарингит и пневмония. Резистентность *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* является известной клинической проблемой уже более 20 лет, однако в последнее время отмечается резкий рост резистентности *Streptococcus pneumoniae*. Все эти бактериальные патогены респираторного тракта проявляют различной степени резистентность почти ко всем классам антибактериальных препаратов, и утрата возможности лечить данные инфекции несет в себе жизнеугрожающие последствия как непосредственно для детской популяции, так и для взрослых, которые будут подвергаться воздействию все более резистентных к антибиотикам возбудителей.

Слизистая оболочка дыхательных путей обладает многофункциональными защитными механизмами, обеспечивающими поддержание стерильности дистальных отделов респираторного тракта, включая легкие, синусы и полость среднего уха. Слизистая верхних дыхательных путей колонизована бактериями с патогенными свойствами. В случае ее воспаления «нормальная» бактериальная флора будет

активно пролиферировать и вызовет заболевание, что наиболее часто происходит вследствие острой респираторной вирусной инфекции [1].

Рождаясь без собственной флоры в носоглотке, младенцы быстро колонизируются бактериями, передающимися во время контакта со взрослыми и – особенно – с другими детьми [2]. С развитием иммунитета к отдельным бактериальным штаммам в респираторном тракте последовательно появляются все новые микроорганизмы.

В детской популяции антибиотикорезистентность назофарингеальной флоры развивается быстрее, чем у взрослых [3], прежде всего в результате частой повторяемости и высокой плотности бактериальной колонизации носоглотки у детей. С учетом этого в педиатрии необходимо как можно реже использовать наиболее мощные новейшие антибактериальные препараты. Значительная часть респираторных инфекций являются вирусными, при которых антибиотики не показаны, и при многих бактериальных инфекциях выздоровление наступает без антибактериальной терапии [4–6]. Ребенка с легкой неосложненной инфекцией дыхательных путей предположительно вирусного происхождения, включая пневмонию, можно лечить симптоматически [6–8]. Профилактическое назначение антибактериальных препаратов в подобных

ситуациях настоятельно не рекомендуется, так как оно является ненужным, может вызывать аллергические и другие осложнения, а также является ведущей причиной роста антибиотикорезистентности [9]. Следует помнить о том, что только 2% случаев простуды осложняются бактериальными синуситами [10].

Клинические проблемы при лечении инфекций дыхательных путей

В идеале антибиотикотерапия должна подбираться с учетом известного возбудителя с установленным профилем чувствительности к антибактериальным препаратам (табл. 1). К сожалению, выделение возбудителя заболевания до начала терапии вызывает трудности, а после назначения антибактериальных препаратов часто невозможна [11]. У детей, особенно младшего возраста, тяжело правильно провести адекватный забор материала из дыхательных путей, что также затрудняет идентификацию возбудителя [12].

Данные о резистентности к антибактериальным препаратам можно использовать как ценный инструмент для выбора эмпирической антибиотикотерапии, однако имеющаяся информация относительно географических особенностей резистентности была получена преимущественно из исследований с участием взрослых пациентов. Тем не менее в детской популяции также были проведены соответствующие исследования, хотя и меньшие по объему. Обсуждению этих работ и посвящен настоящий обзор.

Первым шагом в диагностике бактериальной инфекции дыхательных путей должно быть определение того, является ли возбудитель заболевания в действительности бактериальным или вероятно бактериальным. Для вторичных бактериальных инфекций характерны персистенция (или рецидив) лихорадки, кашля и других респираторных симптомов свыше одной недели [10, 13]. В идеале необходимо

определить возбудителя заболевания и его профиль чувствительности, что позволяет назначить оптимальный антибактериальный препарат.

Еще одним трудным аспектом идентификации возбудителей в материале из верхних дыхательных путей является определение того, является ли изолированный штамм патогенным или относится к флоре, контаминирующей верхние дыхательные пути [14]. Так как большинство бактериальных респираторных инфекций вызываются контаминирующими микроорганизмами, по одному лишь наличию возбудителя в материале (мокроте, назальном секрете, мазках из зева) нельзя с достоверностью судить об инфекции, вызванной данным микроорганизмом. Предпочтительным методом идентификации возбудителя заболевания является непосредственное исследование материала, полученного из стерильных в норме полостей организма [15, 16].

Патогенные бактерии при инфекциях респираторного тракта *Streptococcus pneumoniae*

S. pneumoniae является ведущей бактериальной причиной пневмонии, менингита, ОСО и синусита. У детей этот микроорганизм вызывает более трети всех острых бактериальных синуситов, более половины внебольничных бактериальных пневмоний и почти треть ОСО. *S. pneumoniae* является не только микроорганизмом, наиболее часто ассоциирующимся с ОСО; из трех основных возбудителей этого заболевания вызванная им инфекция с наименьшей вероятностью разрешается без лечения [17, 18].

Заболевания, вызванные *S. pneumoniae*, традиционно лечили пенициллином, к которому в период его внедрения (1940-е гг.) были чувствительны практически все штаммы. Однако уже в 1960-х гг. во всем мире стали появляться сообщения о быстро растущей резистентности [20]. Данные мониторинга чувствительности к пенициллину интерпретируются с использованием следующих значений минимальной подавляющей концентрации (МПК). При МПК пеницилина $\leq 0,06$ мкг/мл микроорганизм считается чувствительным, 0,12–1,0 мкг/мл – умеренно резистентным, ≥ 2 мкг/мл – резистентным [21]. Распространенность нечувствительных к пенициллину (т. е. умеренно резистентных и резистентных) штаммов *S. pneumoniae* в разных странах значительно отличается, составляя от 5 до 50% [22]. Резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину и другим β -лактамам – наиболее часто обсуждаемый механизм антибиотикорезистентности, несмотря на то что он не является наиболее клинически значимым, так как в большинстве случаев может быть преодолен с помощью адекватной дозировки препарата. Пенициллинорезистентность возникает вследствие изменений одного или нескольких пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) бактериальной клеточной стенки, что, в свою очередь, изменяет аффинность ПСБ ко всему классу β -лактамов антибиотиков [23]. Данный механизм резистентности можно преодолеть при условии достижения необходимой концентрации антибактериального препарата в очаге инфекции. Следует отметить, что в контексте инфекционных заболеваний дыхательных путей большинство пневмококков при использовании адекватных режимов дозировки все еще являются чувствительными к β -лактамам, таким как парентальный препарат цефтриаксон и амоксициллин, назначаемый перорально (табл. 2).

При воздействии макролидов *S. pneumoniae* формирует три различные популяции: чувствительную (МПК < 1 мкг/мл), умеренно резистентную

Таблица 1. Принципы лечения инфекций дыхательных путей

- Определить, является ли инфекция в действительности бактериальной или вероятно бактериальной
- Выяснить, является ли изолированный микроорганизм патогенным или относится к контаминирующей флоре верхних дыхательных путей
- Если патогенный микроорганизм или его чувствительность к антибиотикам не известны, выбор эмпирической антибиотикотерапии должен основываться на наличии факторов риска резистентной инфекции и данных мониторинга антибиотикорезистентности
- Наибольшей ценностью обладают данные о локальной резистентности; при их отсутствии следует использовать региональные или национальные данные
- Интерпретация данных о резистентности должна основываться на адекватных граничных показателях чувствительности в соответствии с фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами каждого антибактериального препарата

Таблица 2. Чувствительность к антибактериальным препаратам *S. pneumoniae*, изолированных с 1997 по 2000 гг. в различных географических регионах* [22]

Препарат	Африка	Восточная Европа	Западная Европа	Дальний Восток	Средний Восток	Южная Америка	США	В целом
Количество исследованных штаммов	540	1109	3328	730	314	429	2432	8882
Пенициллин (Ч)	47,8	85,4	77,8	45,3	45,5	63,4	62,9	68,3
Пенициллин (У)	42,6	6,8	8,8	15,9	29,0	23,3	12,1	13,5
Пенициллин (Р)	9,6	7,8	13,4	38,8	25,5	13,3	25,0	18,2
Амоксициллин [†]	96,3	98,2	97,2	93,0	95,2	96,3	90,9	95,1
Амоксициллин [‡]	99,8	99,1	99,0	99,5	99,4	98,6	94,7	97,9
Амоксициллин/клавуланат [†]	97,6	98,5	98,5	93,3	95,5	96,5	91,6	95,5
Амоксициллин/клавуланат [‡]	99,8	99,1	99,0	99,5	99,4	98,6	94,7	97,9
Цефаклор	58,9	83,8	72,6	22,2	39,5	67,6	45,6	60,2
Цефуроксим	88,9	91,0	84,3	54,0	71,0	86,9	70,9	78,6
Цефиксим	47,8	85,4	77,8	45,3	45,5	63,4	62,9	68,3
Цефтриаксон [#]	96,1	96,2	96,0	86,2	91,7	98,7	95,7	95,1
Цефпрозил	89,8	91,6	85,3	51,9	68,8	72,7	72,7	79,7
Цефдинир	87,2	90,8	81,8	32,7	64,4	77,3	70,0	76,5
Эритромицин	90,0	93,0	77,6	32,9	82,5	84,4	71,2	75,3
Кларитромицин	90,0	93,2	77,6	32,9	82,8	84,6	71,6	75,5
Азитромицин	90,4	93,0	77,6	32,7	83,1	84,4	71,3	75,4
Клиндамицин	91,1	95,6	81,6	68,8	93,0	90,2	90,3	86,0
Хлорамфеникол	90,6	89,6	89,9	63,2	94,3	94,2	91,3	88,1
Доксициклин	67,4	71,6	76,1	24,8	77,4	70,4	79,0	71,3
Триметроприм/сульфаметоксазол	44,3	68,2	71,3	25,9	50,3	38,5	62,5	63,3
Офлоксацин	96,3	93,1	92,8	85,1	93,9	95,1	93,3	92,7

Примечание: * данные представлены в % чувствительных штаммов (для пеницилина указан % чувствительных (Ч), умеренно резистентных (У) и резистентных (Р) штаммов);
[†] 45 мг/кг/сут по амоксициллину в 2 раздельных дозах; [‡] 90 мг/кг/сут по амоксициллину в 2 раздельных дозах; [#] при неменингеальных инфекциях.

Продолжение на стр. 32.

Проблема антибиотикорезистентности при инфекционных заболеваниях респираторного тракта у детей

Продолжение. Начало на стр. 31.

(МПК 1-32 мкг/мл) и высокорезистентную (МПК >64 мкг/мл). Различия между последними двумя популяциями не имеет клинического значения, так как обе они являются клинически резистентными ко всем имеющимся макролидным антибиотикам (за исключением клиндамицина, к которому чувствительны умеренно резистентные *S. pneumoniae*) [24-27].

Чувствительность к другим классам антибактериальных препаратов также значительно различается географически, однако следует отметить широко распространенную резистентность к триметоприму/сульфаметоксазолу [15, 28]. Резистентность к этому препарату развивается преимущественно вследствие изменений целевых мест связывания — ферментов дигидроптероатсинтетазы и дигидрофолатредуктазы [10].

В таблице 2 приведено количество чувствительных штаммов *S. pneumoniae* (в процентах) к различным антибактериальным препаратам по географическим регионам. Следует, однако, иметь в виду, что в пределах отдельной страны или региона распространенность резистентности может значительно различаться, поэтому всегда лучше использовать данные по локальной резистентности. Тем не менее общие закономерности и изменения, возникающие с течением времени, являются весьма полезным инструментом в оценке тенденций в развитии и распространении антибиотикорезистентности в глобальном масштабе.

У детей распространенность резистентности ко всем антибиотикам (кроме фторхинолонов, которые очень редко используются в педиатрии) выше, чем у взрослых, причем наиболее высокие показатели отмечаются у детей в возрасте до 1 года. Кроме того, в детской популяции респираторные штаммы *S. pneumoniae* обычно более резистентны, чем инвазивные [29-31].

Haemophilus influenzae

H. influenzae классифицируются на инкапсулированные и неинкапсулированные (нетипируемые) штаммы, причем первые имеют 6 различных антигенных типов. *H. influenzae* типа b (*Hib*) вызывает менингит, заболеваемость которым снизилась в странах, где широко применяется протектионированная вакцина против *Hib* [32]. Нетипируемые *H. influenzae* вызывают синусит

и средний отит и отвечают за 20-30% случаев острого бактериального риносинусита у детей (примерно такой же показатель наблюдается и у взрослых). Кроме того, в педиатрической популяции *H. influenzae* отвечает за 30-60% случаев ОСО [26, 34, 35]. В странах, в которых применяется вакцина против *Hib*, значимость *H. influenzae* как возбудителя пневмонии у детей постепенно снижается, однако с некоторой частотой продолжают регистрироваться случаи пневмонии, вызванные нетипируемыми штаммами [6].

Приобретенная резистентность *H. influenzae* к пенициллину развивается преимущественно вследствие выработки β-лактамаз, хотя активность многих других β-лактамов ограничивается неадекватными фармакокинетическими свойствами этих препаратов. Распространенность β-лактамазопродуцирующих штаммов, выделенных от взрослых, варьирует от <5 до 40% [28]; в США около трети всех штаммов являются продуцентами β-лактамаз. Резистентность, опосредованная β-лактамазами, в отношении пенициллинов является абсолютной и не может быть преодолена назначением более высоких доз, однако добавление ингибитора β-лактамаз, например клавулановой кислоты, восстанавливает активность этих антибиотиков. Иногда обнаруживаются β-лактамазоотрицательные ампициллинорезистентные (BLNAR) штаммы *H. influenzae*, определенные как изоляты с МПК для ампициллина ≥4 мкг/мл, несмотря на отсутствие выработки β-лактамаз [21]. Резистентность этих штаммов опосредуется изменениями пенициллинсвязывающих белков клеточной стенки. Распространенность BLNAR составляет <2% в мире в целом, <1% в США [28], однако в некоторых регионах, например в Японии, превышает 28%, при этом BLNAR обнаруживаются как среди *Hib*, так и среди нетипируемых изолятов [36]. Из β-лактамов высокой активностью против *H. influenzae* обладают амоксициллин/клавуланат, цефиксим и цефтриаксон (чувствительны >98% штаммов). Активность β-лактамов и других часто используемых антибиотиков в отношении *H. influenzae* представлена в таблице 3.

Макролиды в значительной степени неэффективны против *H. influenzae* [24, 28, 31], так как эта бактерия обладает природной эффлюксной помпой, которая выводит их за пределы клетки [37, 38].

Резистентность *H. influenzae* к триметоприму/сульфаметоксазолу сегодня широко распространена, однако значительно варьирует по географическим регионам, составляя от 1,4% в г. Лондоне (Великобритания) до 50% в г. Сан-Паулу (Бразилия) [28]; в США показатели резистентности колеблются от 10 до 25% [28, 31].

Антибактериальные препараты

Вследствие того, что наибольшее количество назначений антибиотиков приходится именно на инфекции дыхательных путей, на возбудителей респираторных заболеваний оказывается и значительное селективное противомикробное воздействие. Это воздействие обычно осуществляется в очагах носительства данных бактерий, прежде всего в носоглотке, что способствует распространению резистентных штаммов [70]. К важнейшим факторам риска носительства и распространения резистентных пневмококков относятся недавнее лечение антибиотиками, молодой возраст (с наибольшей частотой носительства среди детей в возрасте до 1 года) и посещение дневных стационаров [8].

Интерпретация чувствительности к антибиотикам

Активность антибактериальных препаратов в отношении отдельных возбудителей основывается на интерпретации значений МПК и установленных граничных значений МПК для каждого антибиотика. МПК часто указываются как МПК₅₀ и МПК₉₀, что означает минимальные подавляющие концентрации, при которых ингибируются соответственно 50 и 90% штаммов. Для интерпретации МПК и определения граничных значений МПК для чувствительных, умеренно резистентных и резистентных микроорганизмов используются различные факторы [71]. Показатели МПК отражают силу антибактериальных препаратов *in vitro*, но позволяют лишь косвенно судить об их активности *in vivo*. Кроме того, многие граничные значения МПК, рекомендованные Национальным комитетом клинико-лабораторных стандартов (NCCLS) и используемые для интерпретации результатов исследований чувствительности, были определены на основании данных, полученных при инфекционных заболеваниях *in vivo* из мест организма, отличающихся от тех,

для которых эта интерпретация была сделана. Например, рекомендации по определению чувствительности *S. pneumoniae* ко многим парентеральным β-лактамам установлены для больных менингитом и другими жизнеугрожающими инфекциями, однако не применимы для инфекционных процессов, развивающихся в других местах организма. Дополнительной проблемой относительно граничных значений МПК является то, что они различаются для разных возбудителей, вызывающих одно и то же инфекционное заболевание.

Недостатки многих современных толкований значений МПК, а также недавно полученные данные о том, что некоторые из граничных значений не являются предиктивными в отношении клинической и/или микробиологической эффективности лечения, особенно пероральными препаратами [7, 72, 73], стали предпосылкой для создания нового подхода для определения граничных значений чувствительности. Установлено, что МПК коррелирует с фармакокинетическими и фармакодинамическими (ФК/ФД) параметрами *in vivo*, такими как период времени, в течение которого антибиотик поддерживает концентрацию выше МПК в плазме или очаге инфекции, и отношение площади под фармакокинетической кривой (AUC) к МПК. В свою очередь, ФК/ФД-параметры хорошо коррелируют с эрадикацией возбудителя и клиническим исходом и поэтому могут использоваться в качестве рационального инструмента для предсказания противомикробной эффективности и определения клинически значимых граничных значений чувствительности [42, 74, 75]. Таким образом, чтобы понимать применимость или значимость зависимости эффективности препарата от его дозы, необходимо учитывать ФК/ФД-параметры [76].

Важность отдельных ФК/ФД-параметров определяется тем, от чего зависело бактерицидное или бактериостатическое действие антибиотика в экспериментах на животных — от времени или от концентрации. Так как не связанная с белками (свободная) фракция препарата в плазме находится в равновесии с таковой во внеклеточной жидкости, определение этих фармакокинетических параметров в плазме можно использовать для прогнозирования клинического исхода инфекционных заболеваний, вызванных внеклеточными возбудителями, локализующимися в тканях. Для β-лактамов и эритромицина критическим параметром является время воздействия антибиотика на возбудителя [77]. При использовании времязависимых препаратов важно время, на протяжении которого превышает МПК. Антибиотик считается наиболее эффективным, если его свободная концентрация в плазме превышает МПК на протяжении 40-50% междозового интервала [10].

Концентрационно-зависимая активность требует адекватных концентраций в пораженных тканях. При их достижении микроорганизмы погибают достаточно быстро, поэтому продление воздействия препарата на более длительный период не является необходимым. С клиническим исходом в данном случае коррелирует отношение AUC/МПК (например, при лечении инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, оно должно составлять не менее 30). К препаратам, эффективность которых зависит от концентрации, относятся современные макролиды и фторхинолоны [10].

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

При поддержке компании «ГлаксосмитКляйн».

AGMT/10/UA/14.09.2010/3929

Seminars in Pediatric Infectious Diseases 2004; 15 (1): 5-20

Продолжение следует.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

Таблица 3. Чувствительность к антибактериальным препаратам *H. influenzae*, изолированных с 1997 по 2000 гг. в различных географических регионах* [22]

Препарат	Африка	Восточная Европа	Западная Европа	Дальний Восток	Средний Восток	Южная Америка	США	В целом
Количество исследованных штаммов	361	1393	3064	958	300	374	2073	8523
Ампициллин	91,4	93,6	85,5	77,5	72,1	81,8	69,7	91,9
Ампициллин [#]	98,2	99,8	99,1	94,3	97,9	99,7	98,8	98,6
Амоксициллин	90,6	93,6	85,7	75,7	77,3	82,1	69,2	81,6
Амоксициллин/клавуланат [†]	97,5	99,7	99,1	91,6	97,0	99,7	98,5	98,1
Амоксициллин/клавуланат [‡]	100	100	99,9	97,2	100	100	99,8	99,6
Цефаклор	0,8	0,5	0,2	0,5	0,0	7,2	3,2	1,4
Цефуросим	80,1	88,0	97,4	64,4	81,7	91,7	83,5	83,6
Цефиксим	99,4	99,49	100	98,4	100	99,7	100	99,8
Цефтриаксон	100	99,9	100	100	100	100	100	100
Цефprozил	19,7	26,4	22,4	9,4	11,0	45,2	23,4	22,3
Цефдинир	93,5	95,4	93,5	75,9	90,5	96,4	93,9	92,0
Эритромицин	0,0	0,0	<0,4	<0,3	<0,7	<1,9	<0,9	<0,5
Кларитромицин	<2,5	<0,1	<0,3	<0,2	<0,3	<1,1	<0,4	<0,3
Азитромицин	1,7	0,7	0,7	0,5	0,0	2,1	2,6	1,2
Хлорамфеникол	96,1	99,3	98,7	93,4	94,0	97,1	99,7	98,1
Доксициклин	26,6	26,5	35,1	18,4	26,7	47,6	23,6	28,9
Триметроприм/сульфаметоксазол	57,6	82,1	83,5	78,6	64,7	51,6	78,3	78,3
Офлоксацин	100	100	100	99,8	100	100	100	100

Примечание: * данные представлены в % чувствительных штаммов. [†] 45 мг/кг/сут по амоксициллину в 2 отдельных дозах; [‡] 90 мг/кг/сут по амоксициллину в 2 отдельных дозах.