

А.Е. Абатуров, д.м.н., профессор, О.Н. Герасименко, к.м.н., кафедра факультетской педиатрии, Днепропетровская государственная медицинская академия

## Применение цефподоксима проксетила при лечении внебольничных пневмоний у часто болеющих детей раннего возраста

**В** настоящее время наблюдается переход от традиционного представления о бактериях как строго одноклеточных организмах к представлению о микробных сообществах как целостных структурах, регулирующих свои поведенческие реакции в зависимости от изменения условий обитания.

В современной микробиологии намечается постепенный переход к биосоциальному (биополитическому) мировоззренческому подходу к пониманию жизни микроорганизмов. Колонии практически всех видов бактерий демонстрируют способность к клеточной дифференцировке и многоклеточной организации. Эта способность наиболее очевидно проявляется при росте бактерий в их природных местах обитания, где они формируют различные многоклеточные структуры: биопленки, бактериальные маты, плодовые тела и др. Бактерии в колонии находятся в тесной клеточно-клеточной коммуникации.

Показано, что грамположительные и грамотрицательные бактерии колонии биопленки, взаимодействуя с раздражителем, продуцируют сигнальные молекулы, которые регулируют деятельность колонии. Одна из форм клеточно-клеточной коммуникации бактериальных колоний получила название quorum sensing (ощущение кворума). Это понятие, предложенное в 1994 г., означает восприятие клетками изменений среды, которые наступают при достижении бактериальной культурой некоторой пороговой численности, и реакцию на эти изменения. Quorum sensing идентифицирован в колониях грамположительных бактерий (*S. pneumoniae*, *B. subtilis*, *S. aureus*) и грамотрицательных бактерий (*V. fischeri*, *P. aeruginosa*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Erwinia carotovora*). Бактерии продуцируют химические субстанции — аутоиндукторы. С увеличением плотности колонии увеличивается и концентрация аутоиндукторов. Достигнув определенной концентрации, аутоиндукторы связываются с их рецепторами на поверхности мембран соседних бактерий (достижение кворума), активируют внутрибактериальные сигнальные пути, под действием которых меняется экспрессия определенных генов. Вызванные аутоиндукторами изменения транскрипционной активности генов обуславливают усиление защитной биолюминесценции, вирулентности, продукции бактерицидных пептидов и формирование биопленки.

В последнее время установлено, что около 65% бактериальных инфекций, поражающих человека, могут организовывать биопленку. Биопленка — это функционально координированная связанная с поверхностью объекта в защитной полисахаридной оболочке колония ассоциированных между собой бактерий с синхронизированной генной экспрессией. В пределах одной биопленки могут сосуществовать грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы. Бактерии в биопленках отделены от свободно плавающих (планктонных) форм внеклеточной полимерной субстанцией и характеризуются более медленным темпом роста, сниженным регулированием определенных генов и высоким уровнем обмена плазмид.

Экспериментально показано, что начальные элементы биопленки могут сформироваться в течение 2 ч инкубации, достигая максимальной интенсивности уже через 24 ч. Бактерии биопленки более устойчивы к действию антибиотиков в связи с защитной функцией пленки, пространственно разобщающей бактерии и антибиотики и создающей благоприятную среду в пределах пленки. В результате бактерии в биопленках остаются в живых при концентрациях антибиотиков, которые в 1000 раз выше смертельных концентраций для планктонных бактерий.

Были предложены три механизма, объясняющие резистентность бактериальных

колоний биопленок к действию антибактериальных препаратов: снижение уровня проникновения антибактериального препарата в бактерии, медленный рост бактерий, индукция биопленочного фенотипа. Представлены доказательства о значении развития биопленок при муковисцидозе, хронических неспецифических заболеваниях органов дыхания у взрослых. По мнению А. Гинцбург (2006), очаги биопленок появляются при всех рецдивующих инфекционно-воспалительных заболеваниях, в частности бронхолегочных. Когда биопленки достигают определенного размера, от них начинают отрываться части, которые разносятся с кровотоком или по пищеварительному тракту по организму. Происходит образование новых очагов биопленки, что является аналогом метастазирования злокачественных клеток.

В последние годы отмечается неуклонная тенденция распространения пенициллин-резистентных штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к аминопеницилинам, цефалоспорином I-II поколений и макролидам; в то же время показано влияние на жизнедеятельность бактерий биопленок цефалоспоринов III поколения — цефподоксима, цефамандола в сочетании с дисперсином В.

Цефподоксим проксетил — пероральный цефалоспориин III поколения, который обладает высокой антибактериальной активностью против широкого диапазона грамположительных и грамотрицательных бактерий. Цефподоксим показал хорошую антибактериальную активность против *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, метициллин-чувствительных стафилококков *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacteriaceae* и др. Проведенные исследования в Испании в 2007 г. показали, что некоторые штаммы *S. pneumoniae*, чувствительные к действию пеницилина, чувствительны к цефподоксиму в 99,5%. По данным Z.Y. Sun и соавт., чувствительность *S. pneumoniae* к цефалоспорином I (цефалексин), II (цефаклор) и III (цефподоксим) поколений составляет 6,0; 45,1 и 88,7% соответственно. При сравнительном анализе антибактериальной активности наиболее часто назначаемых пероральных цефалоспоринов (цефаклора, цефдинира, цефподоксима, цефпрозила, цефуросима аксетила, цефалексина) и амоксициллина/клавуланата было показано, что цефподоксим по активности против *H. influenzae* превосходит другие средства.

В стандартном режиме при лечении детей с бактериальными инфекциями респираторного тракта цефподоксим не уступает амоксициллину/клавуланату, цефиксиму, цефуросиму аксетилу, цефаклору или превосходит их. По данным 1090 исследований 22 бактериальных штаммов в 15 различных медицинских учреждениях Японии, проведенных Т. Абе и соавт. с июня 2000 по март 2001 года, цефподоксим превосходил по антибактериальной активности цефаклор, цефдинир, цефдиторен, цефкапен. Считают,

что в регионах, где наблюдается снижение чувствительности респираторных инфекционных агентов к действию пенициллинов и макролидов, цефподоксим может использоваться в качестве препарата выбора.

Цель исследования — изучить клиническую эффективность применения перорального цефалоспориина III поколения цефподоксима проксетила (Цефодокс, «Мегаком») в качестве стартового антибиотика при лечении внебольничных пневмоний у часто болеющих детей раннего возраста.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 17 часто болеющих детей раннего возраста с неосложненной формой внебольничной пневмонии, в терапию которых был включен Цефодокс в качестве стартового перорального антибиотика. Цефодокс назначался внутрь из расчета 10 мг/кг массы тела ребенка в 2 приема в сутки после еды. Длительность курса лечения определялась достижением стойкой нормализации температуры тела, положительной динамикой физических данных и составила в среднем  $8,9 \pm 1,5$  дня. До начала включения

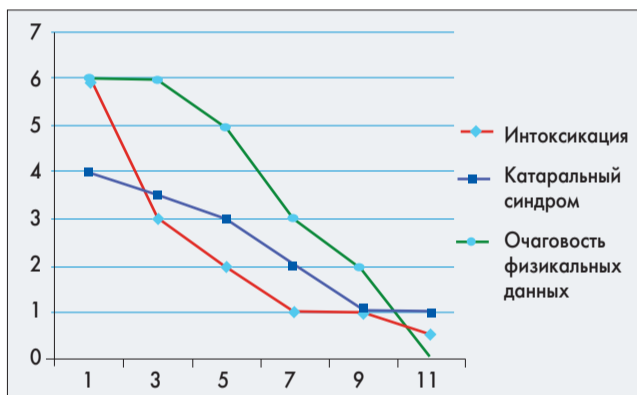


Рис. Динамика клинических проявлений внебольничной пневмонии у детей, получавших терапию цефподоксимом

в Европеекском руководстве по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств. Клинический эффективный препарат считали, если полностью исчезали клинические и рентгенологические симптомы заболевания после окончания лечения. Все дети получали наряду с Цефодоксом комплексную терапию, включающую муколитики, витамины, пероральную дезинтоксикационную терапию, физиотерапевтические процедуры. Предварительно эффективность лечения оценивали на 3-4-й день терапии, окончательно (с обязательным контрольным рентгенологическим исследованием органов грудной клетки, определением показателей гемограммы) — на 12-14-й день лечения. Контроль динамики клинических показателей и безопасности лечения оценивали ежедневно.

### Результаты

В клинической картине большинства наблюдаемых пациентов до начала лечения доминировали интоксикационный и катаральный синдромы: субфебрильная или фебрильная лихорадка в течение 3-5 дней, бледность и мраморность кожи, изменение поведения (признаки возбуждения или апатии). Симптомы астенизации: общая слабость, недомогание, снижение аппетита — наблюдали у практически всех пациентов. Смешанная одышка была невыраженной и непостоянной. Практически у всех пациентов в начале заболевания кашель был сухим, затем влажным. Перкуторно над легкими локально отмечалось укорочение перкуторного звука, над остальными участками — либо легочный звук (15 детей), либо коробочный (2 детей).



А.Е. Абатуров

Аускультативно в зоне укорочения выслушивались мелкопузырчатые влажные хрипы у 11 пациентов, крепитирующие — у 4, ослабленное дыхание — у 2 детей. Физикальные изменения в среднем наблюдались на протяжении 10-12 дней. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы соответствовали выраженности интоксикационного синдрома, дыхательной недостаточности и проявлялись тахикардией (100%), приглушенностью сердечных тонов — у 8 (47,1%) детей. В общем анализе крови большинства пациентов до начала лечения отмечались лейкоцитоз — у 13 детей (76,5%) —  $9,7 \pm 1,3 \times 10^9$ /л, нейтрофилез — у 16 (94,1%), повышение СОЭ — у всех детей ( $15,7 \pm 3,4$  мм/ч), нормохромная анемия — у 8 (47,1%). Показатели биохимической гепатограммы и нефрограммы до начала лечения регистрировались в пределах возрастной нормы.

Через 3 дня после начала лечения отмечалась положительная клиническая динамика течения болезни: уменьшились проявления интоксикационного синдрома (температура тела нормализовалась либо снизилась до субфебрильных величин (в среднем составила  $37,3 \pm 0,3^\circ\text{C}$ ), повысился аппетит, уменьшились слабость, недомогание, дети стали более активными (рис.)). Это позволило продолжить начатую эмпирически терапию препаратом Цефодокс.

На 8-9-й день терапии отмечалась положительная динамика гематологических показателей: количество лейкоцитов уменьшилось и в среднем составило  $7,2 \pm 0,9 \times 10^9$ /л, СОЭ снизилась до  $5,7 \pm 1,6$  мм/ч. Контрольная рентгенография органов грудной клетки, проведенная на 10-12-й день терапии, показала полное исчезновение очага пневмонической инфильтрации легких у 16 детей (у одного ребенка отмечалось значительное уменьшение инфильтративной тени). Нормализация физических изменений в легких отмечалась в среднем к 7-12-му дню лечения.

По результатам микробиологических исследований кала установлено, что Цефодокс существенно не влиял на состояние микробиоценоза кишечника. Все дети хорошо переносили препарат, побочных реакций не зарегистрировано. Кроме того, необходимо отметить преимущества назначения суспензии Цефодокса внутрь как более щадящего метода, исключающего психотравмирующий эффект и вероятность послеинъекционных осложнений.

### Вывод

Цефалоспориин III поколения для приема внутрь цефподоксим проксетил (Цефодокс, «Мегаком») можно считать антибиотиком выбора при лечении внебольничных пневмоний у часто болеющих детей в связи с высокой активностью относительно большинства потенциальных возбудителей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*), вероятным действием на биопленки, благоприятной фармакокинетикой и фармакодинамикой, отсутствием выраженных побочных эффектов, исключением психотравмирующего эффекта инъекций и постинъекционных осложнений.

Список литературы находится в редакции.