

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ ДАЙДЖЕСТ

Ранній початок антибактеріальної терапії в дитячому віці сприяє розвитку бронхіальної астми та інших алергічних захворювань

Найчастіше клінічну картину інфекцій дихальних шляхів у дітей молодшого віку важко відрізнити від ранніх симптомів бронхіальної астми, тому в ряді досліджень у випадку бронхіальної астми вдавалися до призначення антибактеріальної терапії. Ранній початок антибактеріальної терапії, особливо призначення антибактеріальних препаратів широкого спектра дії, пригнічує розвиток імунної системи і тим самим сприяє формуванню недостатньої протиалергічної відповіді. У разі призначення антибактеріальної терапії, зокрема у дітей, необхідний обґрунтований підхід, особливо стосовно препаратів широкого спектра дії. З урахуванням цього викликає побоювання перегляд клінічних рекомендацій з антибактеріальної терапії гострого середнього отиту у Канаді та США, згідно з яким віддається перевага антибіотикам широкого спектра дії.

За період з 2003 по 2007 рік у рамках когортного дослідження (n=1401) учені визначили наявність зв'язку між антибіотикотерапією протягом перших 6 міс життя і розвитком бронхіальної астми або іншої алергопатології після досягнення 6-річного віку. Як показали результати дослідження, прийом антибактеріальних препаратів виявився безпосередньо пов'язаним з підвищеним ризиком розвитку бронхіальної астми (скориговане відношення шансів (ВШ) 1,52). У дітей, у яких бронхіальна астма була виявлена у віці до 3 років, ВШ становило 1,66, а в дітей, які не мають в анамнезі даних щодо перенесених інфекцій нижніх дихальних шляхів на 1-му році життя, ВШ виявилось рівним 1,66. Оцінюваний несприятливий ефект антибіотикотерапії виявився особливо вираженим у дітей, у яких був відсутній обтяжений сімейний анамнез щодо бронхіальної астми (ВШ 1,89; p=0,03). ВШ позитивного результату шкірних алергологічних проб або ІФА для виявлення специфічних IgE становило 1,59.

Таким чином, отримані результати підтвердили наявність зв'язку між розвитком бронхіальної астми або іншої алергопатології у дітей віком до 6 років і антибіотикотерапією, призначеною в ранньому дитячому віці. Надалі рекомендується проведення більш великих популяційних проспективних досліджень з метою отримання більш точної інформації щодо застосування антибактеріальних препаратів. Це можливо здійснити шляхом використання офіційних баз даних щодо призначуваності препаратів з урахуванням показань до антибіотикотерапії. Крім того, як відзначають дослідники, особливу увагу слід звернути на вплив антибіотикотерапії на стан шлунково-кишкової мікрофлори та імунітету в дітей, що, у свою чергу, допоможе уточнити біологічні механізми впливу антибіотиків на розвиток бронхіальної астми та інших алергічних захворювань у цій популяції.

Risnes K.R. et al. *Am J Epidemiol* 2011; 173 (3): 310-318

Вплив селективної деконтамінації шлунково-кишкового тракту і орофарингеальної ділянки на рівень антибіотикорезистентності у ВРІТ

У ході раніше проведених досліджень оцінювався вплив селективної деконтамінації шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і орофарингеальної ділянки на життєздатність і профілактику бактеріємії у пацієнтів, які перебувають у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ). Метою дослідження стала оцінка ефективності проведення зазначених втручань у пацієнтів, які перебувають у ВРІТ, з метою запобігання колонізації респіраторного тракту та розвитку бактеріємії, викликаних високорезистентними штамми мікроорганізмів.

У період з травня 2004 по липень 2006 року в дослідженні взяли участь 13 ВРІТ на території Нідерландів. Учасниками дослідження стали пацієнти ВРІТ, які мали потребу в проведенні механічної вентиляції легень понад 48 год або в перебуванні в умовах ВРІТ понад 72 год. Пацієнти були рандомізовані на кілька груп лікування. До 1-ї групи ввійшли пацієнти, які одержували селективну орофарингеальну деконтамінацію тобраміцином, колістином і амфотерицином В; у 2-й групі селективну деконтамінацію ШКТ проводили вищеперерахованими препаратами з додатковим внутрішньовенним введенням цефотаксиму протягом 4 днів; у пацієнтів 3-ї (контроль) групи застосовували стандартну тактику ведення. Дослідниками були розраховані ВШ частоти бактеріємії або колонізації респіраторного тракту високорезистентними штамми мікроорганізмів у пацієнтів, які перебували на лікуванні в умовах ВРІТ понад 3 дні, тобто йшлося про нозокоміальні інфекції.

З 5939 пацієнтів інформація про 5927 (>99%) була доступна аналізу, серед них 5463 пацієнти (92%) перебували у ВРІТ понад 3 дні. У 239 (13%) з 1837 учасників дослідження в групі стандартного ведення бактеріємія відзначалася через 3 доби порівняно зі 158 (9%) з 1758 пацієнтів із проведеною селективною орофарингеальною деконтамінацією (ВШ 0,66) і 124 (7%) із 1868 пацієнтів, які отримували селективну деконтамінацію ШКТ (ВШ 0,48). У 8 пацієнтів, які отримували селективну деконтамінацію ШКТ, бактеріємія була викликана високорезистентними штамми порівняно з 18 учасниками (усього 19 епізодів бактеріємії), які отримували стандартне лікування (ВШ 0,41; зниження абсолютного ризику на 0,6%), і 20 пацієнтами з групи селективної орофарингеальної деконтамінації (ВШ 0,37; зниження абсолютного ризику на 0,7%). У пацієнтів, які перебували у ВРІТ понад 3 доби, ендотрахеальний аспірат для мікробіологічного дослідження був отриманий у 881 хворого (49%) з групи стандартного лікування, у 886 (50%) пацієнтів, які отримували селективну орофарингеальну деконтамінацію, і у 828 (44%) хворих, яким проводилася селективна деконтамінація ШКТ.

У 128 (15%) пацієнтів з групи стандартного лікування відзначалася колонізація високорезистентними штамми порівняно із 74 (8%) з групи селективної деконтамінації ШКТ (ВШ 0,58; 95% зниження абсолютного ризику на 5,5%) і 88 (10%) з групи селективної деконтамінації орофарингеальної ділянки (ВШ 0,65; зниження абсолютного ризику

на 4,6%). Набута колонізація респіраторного тракту грамнегативними мікроорганізмами, а також цефотаксим- і колістинрезистентними патогенами була найнижчою в групі пацієнтів, які отримували селективну деконтамінацію ШКТ.

Таким чином, профілактичне використання антибактеріальних препаратів у ВРІТ значно знижує ризик розвитку у пацієнтів інфекції, викликаної антибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів.

De Smet A.M. et al. *Lancet Infect Dis*. Published online March 21, 2011

Пробіотик *Bifidobacterium bifidum* проявляє активність щодо *Helicobacter pylori*

Сьогодні *Helicobacter pylori* і розглядається як основна причина виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, що має високий канцерогенний потенціал.

З урахуванням зростаючої антибіотикорезистентності *H. pylori* в процесі пошуку нових ефективних засобів боротьби з ним були проведені численні дослідження, метою яких було продемонструвати здатність гастродуоденальної мікрофлори, зокрема лактобактерій, пригнічувати життєдіяльність *H. pylori*.

У низці досліджень на тваринах була продемонстрована ефективність пробіотиків стосовно *H. pylori*. Однак проведених *in vivo* досліджень, присвячених активності пробіотиків, недостатньо, тому поки що неможливо зробити обґрунтовані висновки. У рамках цієї роботи після підтвердженої антихелікобактерної активності штаму *B. bifidum* CECT 7366 *in vitro* було проведено аналіз *in vivo* з використанням тваринної моделі. Результати аналізу показали відсутність будь-яких ознак інфекції в селезінці та мезентеріальних гангліях мишей. Більше того, у групі тварин, які не отримували досліджуваного пробіотика, набагато частіше спостерігався розвиток виразок. Отримані результати довели наявність властивостей пробіотика в досліджуваного штаму, що має виражену антихелікобактерну активність як *in vitro*, так й *in vivo*. Не можна не згадати і той факт, що аналіз антихелікобактерної активності *in vivo* продемонстрував репаративні властивості штаму *Bifidobacterium bifidum* CECT 7366, що полягають у відновленні пошкодженої слизової оболонки шлунка.

З метою виявлення механізмів, що лежать в основі здатності штаму *B. bifidum* CECT 7366 пригнічувати життєдіяльність *H. pylori*, була виконана процедура очищення на основі катіонно-обмінної хроматографії. Отримана очищена фракція, що містить протеїни з молекулярною масою <5000 дальтон, а також результати досліджень *in vivo* наштотували вчених на думку про білкову природу метаболітів *B. bifidum* CECT 7366 із властивостями пригнічення.

Багато дослідників ставили перед собою завдання пошуку хімічних речовин, завдяки яким і здійснюється здатність пробіотиків пригнічувати життєдіяльність багатьох патогенних для людини мікроорганізмів включно з *H. pylori*. Органічні кислоти, зокрема молочна кислота, є найбільш відомими метаболітами. Серед речовин білкового походження найчастіше згадуються пептиди без конкретизації їх хімічної структури. Єдиним досить докладно вивченим і описаним бактеріоцином є біфідоцин В, що продукується штамом *Bifidobacterium bifidum* NCFB 1454. У ході дослідження одним з найбільш пріоритетних моментів було визначення здатності штаму *B. bifidum* CECT 7366 зберігати активність під впливом соляної кислоти шлункового соку. Були проведені дослідження щодо здатності штаму *B. bifidum* CECT 7366 до виживання в умовах впливу шлункового соку, жовчних кислот, високих концентрацій NaCl на тлі низьких значень рН.

В усіх випадках результати були схожі на отримані стосовно добре вивченого і широко використовуюваного пробіотика *L. rhamnosus* GG. Щодо питання резистентності до впливу шлункового соку і соку підшлункової залози обидва штами продемонстрували обмежену толерантність – менш ніж 10% мікроорганізмів удалося вижити під впливом пепсину та панкреатину. Схожі результати були опубліковані і в дослідженні, проведеному групою вчених на чолі з Charteris. У ході дослідження було виявлено логарифмічне зменшення виживання *B. bifidum* і *L. rhamnosus* GG після 90-180-хвилинного впливу панкреатину. Разом із тим у цьому дослідженні не спостерігалось значного зниження виживаності мікроорганізмів навіть після 4-годинного впливу панкреатину. У середовищах з високими концентраціями NaCl (понад 8%) виживаність пробіотиків різко знижувалася. Щодо стійкості до рН середовища штам CP5 має більше виживання порівняно з *L. rhamnosus* GG, досягнувши 11-відсоткової виживаності за найнижчої рН середовища (1,5). Отримані результати слід розглядати критично, оскільки умови середовища *in vivo* та *in vitro* відрізняються. Зокрема, час транзиту через шлунок в нормі становить менш ніж 2 год, крім того, пробіотики надходять в організм людини разом з іншими речовинами, які, виявляючи буферну дію, певною мірою нейтралізують вплив соляної кислоти. За здатністю до адресної до слизової оболонки тонкого кишечника штам CP5 виявився схожим з *L. rhamnosus* GG і подібним до інших біфідобактерій. Однак, окрім ефективності *B. bifidum* CECT 7366, необхідно оцінити також і безпеку цього штаму, незважаючи на те що зазначена таксономічна одиниця априорі належить до безпечних. Тому в рамках дослідження було проведено детальний токсикологічний аналіз відповідно до рекомендацій FAO/WHO. Результати антибіотикорезистентності штаму *B. bifidum* CECT 7366 виявилися схожими з такими інших біфідобактерій. У ході проведення аналізу синтезованих побічних метаболітів (молочної кислоти), продуктів BSH-активності і біогенних амінів автори дійшли висновку, що досліджуванним штамом продукується набагато менше D- і L-ізомерів молочних кислот, він не виявляє BSH-активності як з таурохолатом, так і з глікохолатом. Під час аналізу вмісту біогенних амінів у надосадовій рідині путресцин взагалі не був виявлений, рівні ж кадаверину, гістаміну і тираміну були значно нижчими порівняно з такими в *L. rhamnosus* GG. Застосування досліджуваного штаму на тваринних моделях не призвело до збільшення їх захворюваності та смертності (за винятком імуносупресивних мишей), а також не вплинуло на гістоморфологію.

Chenoll E. et al. *Applied and environmental microbiology*, Feb. 2011, p. 1335-1343

Підготував **Анатолій Якименко**