

Пероральний цефалоспорин цефутоксим в ліченні гемофільної інфекції

С 18 по 20 апреля в Одесском национальном медицинском университете проходила межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Новые медицинские технологии в педиатрии и семейной медицине», посвященная памяти академика Б.Я. Резника. В рамках секционного заседания «Рациональная антибактериальная терапия с позиций доказательной медицины» доклад о роли *Haemophilus influenzae* в формировании инфекционной патологии у детей представил



заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней Запорожского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Геннадий Александрович Леженко.

— Инфекционные процессы, обусловленные *H. influenzae*, относятся к числу широко распространенных состояний в педиатрической практике. В настоящее время в США и Канаде частота инфекций, вызванных *H. influenzae*, достигает 40-100 случаев на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет. В европейских странах в период до внедрения вакцинации показатель заболеваемости Hib-ассоциированным (*H. influenzae* серотипа b) менингитом составлял порядка 11,5-30,3 эпизодов на 100 тыс. детского населения в возрасте до 5 лет (Vaccines and Biology, 2002).

По своей природе *H. influenzae* является грамотрицательной неподвижной палочковидной бактерией семейства Pasteurellales. Ее вирулентность связана со способностью индуцировать разрыв межклеточных соединений, обеспечивающий проникновение микроорганизма в кровеносное русло, и наличием полисахаридной капсулы, которая позволяет патогену избегать явлений опсонизации и фагоцитоза. Установлено, что для обеспечения нормального размножения возбудителя требуется содержание в среде ростовых факторов X (гемина) и V (никотинамидадениндинуклеотида — НАД), необходимых для синтеза дыхательных ферментов цитохрома C и реализации окислительно-восстановительных реакций клеточного метаболизма. В зависимости от наличия полисахаридной капсулы различают две основные формы *H. influenzae*: капсульную (типипируемую), включающую 6 различных серотипов (a, b, c, d, e, f), и бескапсульную (нетипипируемую). При этом наибольшую клиническую значимость имеет Hib, чаще других выступающая в качестве причины тяжелых инфекционных заболеваний.

Источником и резервуаром гемофильной инфекции является человек, от которого осуществляется передача патогена воздушно-капельным путем через слизистую оболочку носоглотки либо контактным (у маленьких детей) способом. Это подтверждается данными культуральных исследований, согласно которым *H. influenzae* обнаруживается преимущественно в мокроте (35%), смывах из носоглотки (26%) и бронхиальном секрете (19%). По данным российских авторов, на сегодняшний день *H. influenzae* является одним из ведущих возбудителей инфекционных заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов у детей, с которым связано 43% случаев острых бронхитов, 38% эпизодов риносинуситов и рецидивирующих бронхитов, а также 35% случаев хронических тонзиллитов. Похожие результаты были получены в нашем исследовании, в рамках которого у детей с рецидивирующим бронхитом различные бактерии рода *Haemophilus* были выявлены суммарно у 51,5% пациентов: *H. influenzae* у 33,8%, *H. parahaemolyticus* у 7,4% лиц, *H. haemolyticus* у 5,9% и *H. parainfluenzae* у 4,4% детей. В целом, по данным эпидемиологических наблюдений, в группу риска по заболеваемости инфекциями, вызванными бактериями рода *Haemophilus*, входят лица экстремальных возрастных групп (пациенты в возрасте до 2 лет, пожилые люди); дети, посещающие дошкольные учреждения; представители неевропеоидных рас; люди с низким социально-экономическим статусом и иммунодефицитом; пациенты, страдающие от алкоголизма; большие лимфогранулематозом, серповидноклеточной анемией, а также перенесшие спленэктомию.

Диагностика инфекций, вызванных представителями рода *Haemophilus* (табл. 1), включает сбор анамнеза и данных физикального обследования больных; проведение микробиологического исследования посевов крови, ликвора, мокроты (при пневмонии или бронхите), содержимого, полученного в ходе парацентеза (при среднем отите), пунктата придаточных пазух носа (при синуситах), а также выделений из глаз (при конъюнктивите).

Таблица. Спектр заболеваний, вызываемых бактериями рода <i>Haemophilus</i>	
Виды возбудителей	Заболевания
<i>H. influenzae</i>	Пневмония, синусит, отит, конъюнктивит, менингит, эпиглоттит, целлюлит, бактериемия
<i>H. parainfluenzae</i>	Бактериемия, эндокардит, оппортунистические инфекции
<i>H. haemolyticus</i> <i>H. parahaemolyticus</i>	Оппортунистические инфекции
<i>H. arophophilus</i>	Эндокардит, оппортунистические инфекции
<i>H. paraphrophilus</i>	Подострый бактериальный эндокардит, абсцесс головного мозга, оппортунистические инфекции
<i>H. paraprohaemolyticus</i>	Фарингит, тонзиллит, синусит, бронхит и абсцесс легкого
<i>H. segnis</i>	Бактериемия, пиелонефрит, эндокардит, менингит

Инфицирование *H. influenzae* вызывает активацию ряда защитных механизмов организма, направленных на синтез антител к капсульному антигену бактерий (полимеру рибозилрибитолфосфату) и антимикробных пептидов (дефензинов), подразделяющихся на несколько семейств: α -, β - и реже встречающихся θ -дефензинов. У человека α -дефензины производятся в гранулах нейтрофилов, клетках крипт кишечника, лейкоцитах и эпителиоцитах; β -дефензины — в эпителии слизистых, кожи и в некоторых лейкоцитах. К классу θ -дефензинов относятся циклические пептиды с высокой анти-ВИЧ активностью, которые в настоящее время были обнаружены только в организме обезьян. Доказано, что дефензины выступают в качестве эндогенных антибиотиков; играют важную роль в активации процессов воспаления, репарации и регуляции иммунного ответа; обладают противовоспалительными свойствами за счет индукции секреции интерлейкина (ИЛ)-10; направляют в очаг воспаления нейтрофилы, В-клетки, макрофаги; приводят к высвобождению медиаторов воспаления (ИЛ-8, ИЛ-6, интерферона- γ и лейкотриена V_4).

По своей структуре дефензины являются амфипатическими молекулами, имеющими кластеры положительно заряженных аминокислот и участки с гидрофобными аминокислотными остатками. Благодаря трансмембранному электрическому потенциалу молекулы дефензинов притягиваются к мембране микроорганизмов, что обуславливает накопление пептидов в верхней части фосфолипидного бислоя и деформацию клеточной оболочки. В результате за счет перераспределения молекул в клеточных мембранах формируются поры. Проведенные наблюдения указывают на то, что наибольшую эффективность дефензины проявляют в условиях малой ионной силы и низкой концентрации двухвалентных катионов белков плазмы или аналогичных осмотически активных веществ, в связи с чем бактерии с повышенной метаболической активностью более чувствительны к их действию. Кроме того, бактериальная капсула выступает триггером для выделения α -дефензинов 1-3 из азурофильных гранул нейтрофилов, в то время как внеклеточная ДНК нетипипируемых штаммов гемофильной палочки имеет отрицательный заряд и является частью внешней матрицы биопленки, которая при контакте с дефензинами связывает защитный белок, таким образом предотвращая его воздействие на бактерии.

В лечении гемофильной инфекции обязательно следует учитывать природную резистентность возбудителя к антибактериальным препаратам из группы макролидов, линкозамидов, кетолидов и стрептограмминов. Низкий уровень эффективности макролидов связан с наличием у бактерий рода *Haemophilus* механизмов активного вывода. В наблюдениях *in vivo* при приеме макролидов в рекомендованных дозах концентрации антибиотика в органах и тканях оказываются недостаточными для обеспечения эрадикации патогена. В свою очередь, основной фактор устойчивости *H. influenzae* к лекарственным средствам класса аминопенициллинов представлен продукцией ферментов TEM-1 (β -лактамаз

широкого спектра), определяемых более чем у 90% всех β -лактамазпродуцирующих штаммов возбудителя. Следует подчеркнуть, что до сих пор не было получено разновидностей *H. influenzae*, устойчивых к цефалоспорином III-IV поколений и карбапенемам.

В настоящее время антибактериальные средства из группы цефалоспоринов широко используются в лечении *Haemophilus*-ассоциированных инфекций. Одним из современных высококачественных, эффективных и безопасных пероральных цефалоспориновых препаратов II поколения является Цефутил (цефутоксима ацетил) компании «Мегаком». Действующее начало Цефутила представлено пролекарством, гидролизующимся в слизистой оболочке тонкой кишки с образованием активного цефутоксима, который быстро всасывается в кровь. Цефутоксим успешно используется для лечения инфекций ЛОР-органов, бронхолегочной системы, почек и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, остро неосложненного гонококкового уретрита, цервицита, гонореи, вызванных как грамположительными микроорганизмами (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *B. pertussis*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp.), так и грамотрицательными патогенами (*H. influenzae* и *parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Salmonella* spp., *P. mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*). В целом, спектр действия Цефутила включает штаммы, резистентные к пенициллину, ампициллину и амоксициллину, а также микроорганизмы, продуцирующие β -лактамазы широкого спектра.

Терапевтическая эффективность цефутоксима доказана в ходе многочисленных клинических исследований. Так, в 1996 г. В. Bart и соавт. показали, что назначение цефутоксима (n=171) при внебольничной пневмонии в дозе 500 мг 2 р/сут, и при остром бронхите и обострении хронического бронхита 250 мг 2 р/сут привело к выздоровлению в 97,7; 98,8 и 91,8% случаев соответственно. Параллельно R. Quintiliani и соавт. (1996) проанализировали результаты 8 исследований, организованных в США для оценки эффективности цефиксима, амоксициллина, амоксициллина/клавуланата, цефаклора, цефалексина и цефутоксима ацетила в лечении пациентов с внебольничными инфекциями нижних отделов дыхательной системы. В соответствии с полученными результатами назначение цефутоксима и цефаклора в 97% эпизодов приводило к улучшению состояния или излечению больных, тогда как антибактериальная активность амоксициллина/клавуланата была гораздо ниже — 79% успешных исходов терапии. Позже Л.Н. Боярская и соавт. (2006) продемонстрировали высокую клиническую эффективность цефутоксима ацетила при проведении эмпирической антибиотикотерапии пиелонефрита у детей. В частности, чувствительность основных патогенов к цефутоксиму *in vitro* составила 95% для *E. coli*, 99% для *Enterobacter* spp. и *Staphylococcus* spp., 98% для *P. aeruginosa*, 96% для *Proteus* spp. и 80% для *K. pneumoniae*. Более того, анализ 6 различных клинических исследований с участием цефутоксима за период с 1987 по 2000 год свидетельствует о прекрасной терапевтической активности этого цефалоспоринового антибиотика в различных клинических ситуациях — при тонзиллофарингите (эффективность в 94% случаев), среднем отите (в 95% эпизодов), синусите (в 91% случаев), инфекции респираторного тракта (в 97% эпизодов), кожи (в 92% случаев) и неосложненных инфекциях мочевыводящей системы (в 86% эпизодов).

Препарат Цефутил выпускается в виде таблеток для перорального применения, содержащих 125, 250 или 500 мг цефутоксима в виде цефутоксима ацетила. При большинстве инфекций у детей в возрасте от 3 до 12 лет назначают по 125 мг Цефутила 2 р/сут, возможно увеличение дозы цефутоксима до 250 мг 2 р/сут при более тяжелых состояниях, обусловленных чувствительной к действию антибиотика микрофлорой. У детей старше 12 лет и взрослых при неосложненных инфекциях мочевыводящей системы Цефутил используется в дозе 125-250 мг 2 р/сут, а средней терапевтической считается дозировка препарата 250 мг 2 р/сут. В лечении более агрессивных инфекций у взрослых цефутоксим применяется по 500 мг 2 р/сут, а при неосложненной гонорее назначают 1 мг Цефутила однократно.

Подготовил **Антон Пройдак**

