

Этиотропная терапия в современной детской инфектологии

19-21 сентября в г. Харькове состоялась XV Всеукраинская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии», в рамках которой прошел научный симпозиум «Этиотропная терапия в современной детской инфектологии», посвященный рациональному антимикробному лечению широко распространенных заболеваний детского возраста. В симпозиуме приняли участие ведущие специалисты в области педиатрии.

Заведующий кафедрой факультетской педиатрии и медицинской генетики Днепропетровской государственной медицинской академии, профессор Александр Евгеньевич Абатуров в своем докладе «Антибактериальная терапия неосложненных внегоспитальных пневмоний у детей» осветил проблему выбора оптимального антибактериального лечения в детской популяции.



— В настоящее время происходит изменение этиологической структуры пневмоний не только в Украине, но и европейских и азиатских странах. При этом отмечается неуклонная тенденция распространения штаммов, устойчивых к аминопеницилинам. К большому сожалению, врачи редко имеют возможность обнаружить их на ранних этапах терапии. Как правило, они диагностируются постфактум, когда во время лечения не удается достичь положительного эффекта.

Согласно данным, полученным в исследовании с участием часто болеющих детей (Юлиш Е.И. и соавт., 2010 г.), в 53,6% случаев из исследуемого материала выделялся преимущественно *Streptococcus pneumoniae* и в 70% случаев определялись его ассоциации с 2-3 бактериями, в том числе грамотрицательными (*Staphylococcus aureus* — 31,8%, *Haemophilus influenzae* — 13,6%, *Klebsiella pneumoniae* — 19,0%, *Pseudomonas aeruginosa* — 12,0%, *Escherichia coli* — 9,0%, *Proteus mirabilis* — 14,0%). Причем для бактериальной флоры, выделяемой у часто и длительно болеющих детей, была характерна высокая устойчивость к антибиотикам, что связано с их ятрогенной селекцией ввиду более частой необходимости в антибактериальной терапии различных осложненных острых респираторных заболеваний у иммунокомпрометированных детей.

Тревожными являются полученные нами данные (2007-2008 гг.) об изменении чувствительности этиотропной бактериальной флоры к используемым противомикробным средствам при пневмониях, исследуемой у 48 детей, проживающих в доме ребенка. Значимо повысилась резистентность как грамположительной, так и грамотрицательной флоры к аминопеницилинам, в том числе защищенным, макролидам, цефалоспорином I и II генераций. Особенно это касается *S. pneumoniae* — ведущего инфекционного фактора в этиологии пневмоний.

Наметившиеся тенденции изменения этиологической структуры внебольничных пневмоний, особенно у часто болеющих детей, требуют коррекции в выборе стартового антибиотического средства, которое оказывало бы действие и на грамотрицательные бактерии.

Цефподоксима проксетил (Цефодокс) — оральная цефалоспориновая третья генерации, который обладает высокой антибактериальной активностью против широкого диапазона грамположительных и грамотрицательных бактерий. Цефодокс оказывает бактерицидное действие на *S. aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus spp.*

(группы C, F, G), *Escherichia coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter diversus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, анаэробы (*Peptostreptococcus magnus*) и др. Проведенные в Испании в 2007 г. исследования показали, что штаммы *S. pneumoniae*, чувствительные к действию пенициллина, восприимчивы к цефподоксиму в 99,5% случаев (Fenoll A. et al., 2007). По данным Z.Y. Sun et al. (2007), чувствительность *S. pneumoniae* к цефалоспорином I (цефалексину), II (цефаклору) и III (цефподоксиму) поколения соответственно составляет 6,0, 45,1 и 88,7%. Delmas C. на основании результатов исследований, проведенных в различных регионах Франции (2007), считает, что цефподоксим является одним из самых активных антибактериальных средств по отношению к *H. influenzae* безотносительно его резистентности к пистинамицину, телитромицину и амоксициллину. При сравнительном анализе антибактериальной активности наиболее часто назначаемых оральных цефалоспоринов (цефаклора, цефдинира, цефуроксима аксетила, цефалексина) и амоксициллина было показано, что цефподоксим по активности против *H. influenzae* превосходит остальные антибиотики (Sader H.S., Jacobs M.R., Fritsche T.R., 2007). В стандартном режиме цефподоксим не уступает или превосходит амоксициллин с клавулановой кислотой, цефиксим, цефуроксим аксетил, цефаклор при лечении детей с бактериальными инфекциями респираторного тракта (Fulton V., Perry C.M., 2007). Так, по данным 1090 исследований 22 бактериальных штаммов 15 различных медицинских учреждений Японии, проведенных Т. Abe и соавт. (2002) 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 (Aggarwal A., Rath S., 2004).

В нашем собственном исследовании, учитывая спектр антибактериального действия и наличие влияния на биопленки, была изучена клиническая эффективность применения орального цефалоспорином III генерации цефподоксима проксетила (препарат Цефодокс, «Мегаком») в качестве стартового антибиотика при лечении внебольничных пневмоний у часто болеющих детей раннего возраста. Также была изучена возможная взаимосвязь между медико-биологическими факторами и грамотрицательной флорой как этиологического фактора в развитии пневмонии. Цефодокс больным внегоспитальной пневмонией назначался внутрь из расчета 10 мг/кг массы тела ребенка в сутки, в два приема, после еды. Длительность курса терапии определялась достижением стойкой нормализации температуры тела, положительной динамикой физикальных данных и составила в среднем $8,9 \pm 1,5$ дней.

Результаты исследования продемонстрировали следующее.

Цефодокс существенно не влиял на микробиоценоз кишечника, что подтверждено соответствующими микробиологическими исследованиями. Все дети хорошо переносили Цефодокс, побочных реакций не зарегистрировано. Цефподоксима проксетил (Цефодокс, «Мегаком») можно рекомендовать в качестве стартового эмпирического антибиотика при лечении внебольничной пневмонии у часто болеющих детей раннего возраста. Цефподоксима проксетил также рекомендуется в качестве стартового антибиотика у больных с высоким риском наличия грамотрицательной флоры.

Таким образом, применение орального цефалоспорином III генерации цефподоксима проксетила (Цефодокс) можно считать одним из перспективных направлений антимикробной терапии в связи с высокой активностью относительно большинства потенциальных возбудителей внебольничных пневмоний у детей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *parainfluenzae*, *M. catarrhalis*); исключением психотравмирующего эффекта; благоприятной фармакокинетикой и фармакодинамикой; отсутствием выраженных побочных эффектов.

Заведующая кафедрой госпитальной педиатрии и детских инфекционных заболеваний Украинской медицинской стомотологической академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Александровна Крючко в докладе «Инфекции дыхательных путей: состояние проблемы» рассказала следующее.



— Инфекции дыхательных путей (ИДП) каждый год уносят жизни 4,5 млн людей, многие из которых дети. В общемировом масштабе смертность от этих инфекций составляет около 6%. Такие данные были обновлены Всемирным фондом изучения легочных заболеваний (World Lung Foundation, 2010). Во многом это связано с нерациональным использованием антибактериальных средств. В связи с этим можно выделить две крайности антибиотикотерапии: с одной стороны, необоснованно широкое применение антибиотиков при вирусных респираторных инфекциях, не осложненных бактериальной микрофлорой, и с другой — неоправданный отказ от их применения при отитах и ангинах. Также имеют место необоснованно агрессивная антибиотикотерапия препаратами резерва при не тяжелых инфекциях (во Франции до 75%, а в США до 60% пациентов с обычным ринитом получают антибиотики).

Нерациональное использование антибиотиков привело к появлению и широкому распространению антибиотикорезистентных микроорганизмов, устойчивых к нескольким классам антибактериальных препаратов (множественно резистентных штаммов).

Развитие антибиотикорезистентности связано со многими причинами.

В первую очередь это использование антибиотиков в кормах у сельскохозяйственных животных (70% валового производства антибактериальных препаратов потребляет сельское хозяйство). Немаловажным является распространение антибиотиков в окружающей среде: вблизи крупных фармацевтических заводов, в манипуляционных помещениях, стационарах воздух насыщен антибиотиками. В России 16% *P. aeruginosa* в отделениях реанимации и интенсивной терапии устойчивы ко всем доступным антибактериальным препаратам (Козлов Р.С., 2011). За прошедшее десятилетие доказана роль бактериальных биопленок в развитии целого ряда инфекций человека. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США, до 65% заболеваний человека может быть связано с формированием биопленок. Отличительной особенностью бактерий, существующих в составе биопленки, является повышенная в 50-500 раз резистентность к антибактериальным препаратам. Панрезистентность зарегистрирована в европейских странах, США, Канаде, Австралии, Японии, Вьетнаме, Индии, Пакистане. В питьевой воде обнаружен ген NDM-1, ответственный за антибиотикорезистентность бактерий. На данный момент существуют антибиотикорезистентные бактерии, не реагирующие ни на одно противомикробное средство.

Кроме всего прочего, снижаются затраты на исследования новых веществ, обладающих антибактериальной активностью. Разработка зарегистрированного препарата занимает в среднем 8 лет и обходится компании от 400 до 800 млн долларов США. Экономически более привлекательным является разработка новых препаратов для лечения хронических заболеваний, которые требуют длительных курсов терапии, таких как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, психические расстройства и артриты.

В связи с этим на сегодня вырабатывается новая стратегия лечения больных с использованием антибиотиков. Ее основными положениями являются: «лечи сразу правильно»; пероральный путь введения при не тяжелых инфекциях, ступенчатая терапия при более тяжелых инфекциях, принцип минимальной достаточности, использование технологии пролекарств.

Выбор антибактериального препарата должен основываться на таких принципах, как высокая природная чувствительность возбудителей к этому средству, отсутствие значимой приобретенной резистентности, высокая клиническая эффективность, высокий профиль безопасности, а также отсутствие селекции и распространения резистентных штаммов.

В стартовой терапии у детей в настоящее время доминируют бета-лактамы антибиотиков: пенициллины и цефалоспорины. Особого внимания заслуживает пероральные цефалоспорины, что объясняется многими их положительными свойствами: широким спектром антибактериального действия, бактерицидным механизмом действия (за счет нарушения структуры клеточной стенки), небольшой частотой резистентности микроорганизмов, устойчивостью к действию многих бета-лактамаз, хорошей переносимостью, небольшой частотой побочных эффектов, простотой и удобством дозирования, повышенной активностью в отношении синегнойной палочки.

Среди многочисленных пероральных цефалоспоринов одним из наиболее оптимальных, безопасных и эффективных антибиотиков можно считать цефподоксима проксетил (Цефодокс, «Мегаком»).

Продолжение на стр. 30.

Этиотропная терапия в современной детской инфектологии

Продолжение. Начало на стр. 28.

Уникальные фармакокинетические и фармакодинамические свойства препарата позволяют использовать его в лечении наиболее распространенных бактериальных инфекций у детей с двухмесячного возраста, так как он обладает широким спектром действия. Цефподоксима проксетил является пролекарством и деэтерифицируется в тонкой кишке, превращаясь в активный метаболит. Благодаря этому снижается риск развития гастроинтестинальных осложнений.

Оценка эффективности и безопасности препарата Цефодокс в лечении нетяжелой внебольничной пневмонии была проведена в проспективном многоцентровом исследовании ЦЕФ-ПРОСТО. Объектами исследования стали 225 пациентов, госпитализированных в педиатрическое отделение стационара с диагнозом нетяжелой внебольничной пневмонии.

С момента госпитализации в педиатрическое отделение больницы назначали препарат Цефодокс в дозе 10 мг/кг/сут в 2 приема независимо от приема пищи. Препарат применялся в форме таблеток или суспензии в зависимости от возраста ребенка. Продолжительность антибактериальной терапии определялась индивидуально лечащим врачом и составила 5-10 дней. Через две недели после завершения лечения препаратом Цефодокс проводился финальный осмотр пациента. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность цефподоксима проксетила (Цефодокс) в лечении детей с нетяжелыми внегоспитальными пневмониями. Только у 4,5% больных отмечались гастроинтестинальные нарушения, которые не требовали отмены препарата.

Вопросы безопасности антимикробной терапии в педиатрии в своем докладе осветил **заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней Запорожского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Геннадий Александрович Леженко.**



— На сегодня много внимания со стороны врачей уделяется вопросам безопасности лекарственных средств. Согласно данным различных источников на сегодня можно выделить несколько основных проблем, связанных с применением лекарственных средств (ЛС) (Кривоустов С.П., 2011): назначение не по показаниям или не по инструкции; нежелательные побочные реакции; некачественность препаратов, фальсификаты; нелегально ввозимые препараты; острые и хронические отравления при их употреблении; злоупотребления препаратами; неблагоприятные взаимодействия ЛС.

Согласно показателям работы системы фарманадзора Украины, по количеству побочных реакций антимикробные средства для системного использования в 2011-2012 гг. имели наибольшие показатели — 36,7 и 36,4% соответственно (приблизительно около 3 тыс. случаев в год). В целом нежелательные побочные эффекты антибиотикотерапии могут быть разделены на четыре группы: аллергические (анафилактические, цитотоксические, иммунокомплексные,

клеточные), токсические (нефро-, гемато-, гастро-, гепатотоксические и др.), местные (тромбофлебит, абсцессы и др.) и биологические (дисбактериоз, полигиповитаминоз, иммунодепрессия, вторичная инфекция, устойчивые штаммы) (Кривоустов С.П., 2011). По данным фарманадзора Украины в 2012 г., чаще всего извещения на побочные реакции поступали по поводу следующих лекарственных веществ (более 100 случаев): цефтриаксон, амоксициллин, левофлоксацин, пиразинамид, ципрофлоксацин, азитромицин, цефотаксим. Таким образом, побочные реакции отмечались у всех самых распространенных групп антибиотиков без исключения, включая макролиды. Среди побочных реакций наиболее часто встречаются изменения кожи и ее придатков, нарушения желудочно-кишечного тракта и неврологические расстройства.

Пенициллины и цефалоспорины хорошо переносятся, если не считать аллергических реакций (АР). Что касается АР, они проявляются реже при использовании цефалоспоринов, чем при применении пенициллинов (Алексеев В.Г., 2009 г.). Первое сообщение об аллергической реакции на пенициллин было опубликовано в 1946 г., а первый случай смерти зафиксирован в 1949 г. Пенициллин является одной из наиболее частых причин, вызывающих лекарственные АР и анафилаксию. Частота возникновения АР на пенициллин в среднем составляет около 2%, однако существует значительный разброс по данным различных исследований от 1 до 10% (Страчунский Л.С., Рафальский В.В., 2010). АР встречается в 2-18% случаев применения цефалоспоринов. Представители I и II генерации вызывают реакции чаще, III и IV поколения — реже (Викторов А.П. и др., 2006 г.). Перекрестное реагирование с пенициллином составляет около 10% для цефалоспоринов I поколения и 1-3% для цефалоспоринов II-III поколения. Это объясняется тем, что антигена к цефалоспориновым II и III поколения чаще направлены против боковых цепей, чем против кольцевых структур, в отличие от цефалоспоринов I поколения (Страчунский Л.С., Рафальский В.В., 2010).

Вторыми по частоте выступают нарушения работы желудочно-кишечного тракта. Решение этой проблемы может заключаться в применении антибиотиков, являющихся пролекарствами. Использование пролекарств позволяет повысить биодоступность и абсорбцию, защитить вещество от разрушения, решить вопрос кислотной чувствительности, токсичности и минимизировать воздействие на микрофлору кишечника. В частности, из пероральных цефалоспоринов к пролекарствам относятся цефуросима аксетил (Цефутил, II поколение), цефподоксима проксетил (Цефодокс, III поколение). Согласно данным FDA безопасность и эффективность цефуросима аксетила была установлена у трехмесячных детей. Что касается цефподоксима проксетила, то его безопасность и эффективность у детей младше 2 месяцев не установлены. Оба препарата относятся к категории В по применению во время беременности (Кривоустов С.П., 2011).

Клиническая и бактериологическая эффективность и безопасность короткого (5 дней) курса цефуросима аксетила (250 мг 2 раза в сутки, перорально) в лечении вторичных бактериальных инфекций была продемонстрирована в мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании с участием

537 пациентов, в сравнении с 10-дневным курсом амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой (500 мг 3 раза в сутки, перорально). Бактериологическая (87 и 86% соответственно) и клиническая эффективность (82 и 83% соответственно) 5-дневного курса с использованием цефуросима аксетила оказалась сопоставимой с 10-дневным курсом амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой. При этом частота побочных эффектов оказалась в 2,5 раза меньше с использованием цефуросима аксетила (15 и 37% соответственно) (D. Henry et al., 1995).

В отечественном проспективном многоцентровом исследовании ЦЕФ-ПРОСТО была показана хорошая переносимость препарата Цефодокс. 95,5% пациентов детского возраста и их родители отмечали «очень хорошую переносимость» препарата, 0,5% — «хорошую» и еще в 4% случаев переносимость характеризовалась как «удовлетворительная».

По данным Л.Н. Боярской и соавт. (2009 г.), микробиоценоз толстого кишечника у заболевших острыми респираторными заболеваниями с бактериальными осложнениями детей характеризовался наличием субклинических нарушений микробиоты первой степени у 6 (30%) детей, второй степени — у 11 (55%) больных, нормофизиологическим состоянием — у 3 (15%) пациентов. При этом назначение цефподоксима проксетила не вызвало гастроинтестинальных нарушений ни у одного ребенка ни на протяжении времени приема препарата, ни при динамическом наблюдении в течение месяца после выздоровления. Изменения микробиоты кишечника были транзиторными и обратимыми, вероятно, благодаря способности кишечного биоценоза к ауторегуляции, а также отсутствию клинически значимого негативного воздействия на микробиоценоз кишечника цефподоксима проксетила. Хорошо известны работы об успешном применении Цефодокса при заболевании ЛОР-органов у детей и взрослых (Митин Ю.В., Гомза Я.Ю., 2007; Бережной В.В., Козачук В.Г., Орлюк И.Б., Кирнос А.И., 2007; Журавлев А.С., 2008 и др.), в лечении пневмоний у детей различного возраста (Волосовец А.П., Кривоустов С.П. и соавт., 2007; Крючко Т.А. и соавт., 2008; Абатуров А.Е. и соавт., 2008 и др.).

В проспективном открытом исследовании ЦЕНТР лечение с использованием Цефодокса было эффективным у 93,1% больных с внебольничной пневмонией. Лечение демонстрировало хорошую переносимость — умеренные по выраженности побочные эффекты развились лишь у двух (2,3%) больных; ни в одном из случаев не возникла необходимость в отмене лечения из-за развития побочных эффектов (Дядык А.И. и соавт., 2009).

Также была показана высокая эффективность и безопасность препарата в ступенчатой терапии внебольничной пневмонии (Фешенко Ю.И., 2012).

Таким образом, использование препарата Цефодокс убедительно демонстрирует его высокую эффективность и высокий профиль безопасности. При его назначении особое внимание следует обращать на аллергологический анамнез. Цефодокс как пероральный цефалоспориин III генерации заслуживает широкого применения в схемах стартовой антибиотикотерапии нетяжелых пневмоний и синуситов у детей, а также он высокоэффективен как второй этап ступенчатой терапии пневмоний у детей после стартового парентерального применения цефалоспоринов III генерации.

Подготовил Владимир Савченко



Победившие во

5 июля в г. Киеве состоялась встреча детей, ранее проходивших лечение на базе отделения детской онкологии Национального института рака (НИР) МЗ Украины. Эти встречи под лозунгом «Победители в жизни» проводятся ежегодно, начиная с 2008 года. На них съезжаются дети со всей Украины, которые в свое время успешно завершили лечение и преодолели заболевание.

Известно, что онкологическая патология у ребенка имеет существенные отличия от таковой у взрослых, она менее распространена и значительно легче поддается лечению. Согласно статистике, в Украине ежегодно регистрируется 11-12 новых случаев онкологических заболеваний на 100 тыс. украинцев младше 18 лет, что в абсолютных цифрах составляет около 1 тыс. случаев онкологической патологии в педиатрической популяции. Согласно современному научному данным, 7 из 10 детей, страдающих онкологическими заболеваниями, теоретически могут быть излечены. На базе отделения детской онкологии НИР в течение года получают терапию более 300 детей с солидными опухолями. В конце 2011 г., когда завершилось строительство нового хирургического корпуса НИР, отделение детской онкологии первым переехало на новую базу. В новом корпусе, рассчитанном на одновременное пребывание 160 больных, педиатрическим пациентам была выделена четвертая часть коечного фонда.

Процесс лечения онкобольных детей имеет свою специфику и в значительно большей степени, чем у взрослых, требует психологической поддержки. Эмоционально уязвимыми являются как сами больные, так и члены их семей, которые сопровождают детей в отделении. Психологическая помощь ребенку и его родителям важна не только в момент адаптации к заболеванию, когда впервые звучит серьезный диагноз, но и на протяжении всего периода лечения. Огромное значение имеет социальная реабилитация ребенка и членов его семьи, когда после завершения длительной терапии они должны снова привыкать к обычной жизни.

Встречи «Победители в жизни» — мероприятие, внешняя простота которого таит множество граней. Это радостное и ожидаемое событие для детей, возможность увидеть своих друзей и всех тех, кто стал дорог и близок за время продолжительного и непростого лечения. Это вдохновение для врачей, волонтеров, общественных активистов, так они могут увидеть результаты своей работы, убедиться в том, что их ежедневный тяжелый труд приносит плоды и приложенные усилия не были напрасны. Для родителей это повод встретиться, поделиться опытом, поддержать, помочь советом и добрым словом. И конечно же, такие встречи становятся неоценимой

