

Новые перспективы в борьбе с тяжелыми нозокомиальными инфекциями у детей

В условиях неуклонно растущей устойчивости патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам глубокая обеспокоенность медиков вызывает течение тяжелых нозокомиальных (внутрибольничных) инфекций и риск их неблагоприятного исхода, особенно у новорожденных и детей младшего возраста. Суть проблемы неадекватной антибиотикотерапии тяжелых нозокомиальных инфекций можно рассмотреть на примере группы наиболее распространенных и опасных заболеваний инфекционной этиологии – пиоцианозов.

Пиоцианозы – группа тяжелых инфекционных заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами рода *Pseudomonas* (синегнойная палочка), продуцирующих особые белки – пиоцины (оказывают бактерицидный эффект на микроорганизмы аналогичного или генетически близкого вида), а также пигмент пиоцианин (окрашивает среду, отделяемое ран в сине-зеленый цвет), из-за чего данная группа инфекций и получила свое название. Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) в силу своей распространенности является одним из главных возбудителей тяжелых нозокомиальных инфекций, поражающих большинство органов и систем: нижние дыхательные пути (пневмония, бронхопневмония, абсцесс легких), желудочно-кишечный тракт (гастроэнтероколит и острый энтероколит), нервную систему (менингоэнцефалит, менингит), кожу и мягкие ткани (абсцессы), мочевыводящие пути (цистит, пиелонефрит, уретрит). Так, по данным исследования М. Угеа и соавт. (2003), проведенного в педиатрическом отделении интенсивной терапии в одном из госпиталей г. Барселоны (Испания), именно штамм *Pseudomonas aeruginosa* обусловил развитие 24% всех нозокомиальных инфекций, занимая второе место по частоте выявления после коагулазонегативных стафилококков. При этом результаты множества других эпидемиологических исследований свидетельствуют о возрастании этиологического значения мультирезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* как у взрослых пациентов, так и у детей (E.J. Giamarellos-Bourboulis et al., 1998; A. Pong et al., 2004; P.C. Козлов, 2000).

Развитие инфекционных заболеваний, вызванных штаммом *Pseudomonas aeruginosa*, чреваты серьезными последствиями, представляющими большую опасность не только для здоровья, но и для жизни пациента, особенно для чрезвычайно уязвимого организма ребенка. Существует ряд специфических факторов, способствующих возникновению и распространению нозокомиальных инфекций в педиатрических стационарах, в том числе более тесный и частый контакт детей с медработниками в детских отделениях, обусловленный спецификой проводимых процедур (кормление, пеленание и т.д.). Кроме того, особенности анатомического строения и иммунного статуса детей, врожденные аномалии, способствующие нарушению естественных анатомических барьеров, наличие дополнительных источников инфицирования (например, родовые пути матери), различные медицинские процедуры и манипуляции также способствуют передаче инфекционных агентов, и как следствие – повышают риск развития тяжелой нозокомиальной инфекции. При этом

особую группу риска составляют недоношенные новорожденные, уровень иммунной защиты у которых крайне низок.

Течение таких нозокомиальных инфекций, как пиоцианозы, у детей младшего возраста, новорожденных и недоношенных новорожденных детей носит наиболее тяжелый характер, а их последствия поистине ужасают (сепсис, кома и даже летальный исход). Так, по данным результатов исследования частоты летальных исходов в отделениях интенсивной терапии, проведенного Bowen-Jones и соавт. (1993), смертность в группе детей с нозокомиальными инфекциями составляла 41%. Еще более тревожные данные были опубликованы в исследовании R.N. Turrini (2002), согласно которым нозокомиальные инфекции являлись непосредственной причиной летального исхода в 30,4% случаев и способствовали смерти 50,8% детей; при этом чаще всего нозокомиальная инфекция вызывала смерть у пациентов, госпитализированных по поводу заболеваний, не угрожающих жизни.

К сожалению, и без того тревожная клиническая характеристика пиоцианозов еще более усугубляется высокой резистентностью их возбудителя к широкому спектру современных антибактериальных препаратов. Даже во внешней среде штамм *Pseudomonas aeruginosa* устойчив к большинству антибактериальных и дезинфицирующих средств, таких как нашатырный спирт, фурацилин, танин. Уровень чувствительности микроорганизмов, в частности *Pseudomonas aeruginosa*, к антибактериальным средствам зависит от множества факторов (частота применения того или иного препарата, качественные показатели инфекционного контроля и т.д.), вследствие чего постоянно колеблется. В подтверждение этому следует обратить внимание на результаты японского исследования резистентности штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Так, T. Fujimura и соавт. на протяжении 12 лет изучали показатели чувствительности 694 штаммов синегнойной палочки, выделенных из образцов мокроты, мочи, крови, кожи и мягких тканей, а также из слезной жидкости при инфекциях глаз. Согласно итоговым данным за весь период исследования чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* не изменилась только к аминогликозидным антибиотикам. При этом устойчивость большинства штаммов синегнойной палочки к цефалоспорином, карбапенемам или фторхинолонам возросла в среднем на 13,8%.

Именно поэтому, говоря о чувствительности штаммов синегнойной палочки к современным антибактериальным средствам, следует выделить группу наиболее эффективных средств – аминогликозидов

(тобрамицин, гентамицин, нетилмицин, амикацин). Аминогликозиды относятся к одному из важнейших классов антимикробных препаратов и, несмотря на наличие объективных недостатков, связанных с относительно высокой частотой специфических нежелательных реакций, остаются актуальными и востребованными в терапии ряда инфекций. Однако стоит учитывать тот факт, что нежелательные лекарственные реакции свойственны всей группе аминогликозидов и имеют сходные точки приложения для всех представителей класса. Данная классовая особенность была более детально рассмотрена в исследовании H. Lode (1998) (табл. 1).

Кроме того, в ходе исследования H. Lode была также изучена чувствительность синегнойной палочки к аминогликозидным антибиотикам (табл. 2).

На основании результатов данного исследования можно сделать вывод, что показатели минимальной подавляющей концентрации (МПК₅₀ и МПК₉₀) *тобрамицина* в отношении синегнойной палочки являются наименьшими по сравнению с другими представителями группы аминогликозидов и находятся в диапазоне 0,125-2,0 и 4,0-8,0 мг/л соответственно. Не менее важно, что для повышения эффективности антибиотикотерапии *тобрамицином* и снижения частоты и тяжести нежелательных реакций требуется обоснованное назначение препарата в наиболее оптимизированном режиме (5-7 мг/кг в сутки однократно в виде внутривенной инфузии). Длительность инфузии не должна превышать 7-10 дней, однако в случае необходимости она может быть увеличена, при этом в обязательном порядке требуется проведение

постоянного мониторинга сывороточных концентраций и функции почек. Следует отметить, что *тобрамицин* обладает достаточно хорошим профилем безопасности и более выраженной активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa* как одного из наиболее распространенных и опасных возбудителей тяжелой нозокомиальной инфекции. Поэтому выбор *тобрамицина* в качестве антибактериального средства первой линии для лечения тяжелой внутригоспитальной синегнойной инфекции является вполне обоснованным решением в современной клинической практике.

Кроме того, существуют данные об эффективности *тобрамицина* в отношении внеклеточного матрикса целых конгломератов микроорганизмов – биопленок. Напомним, что микробы, находящиеся в составе адаптивных микробных сообществ – биопленок, становятся гораздо менее доступными для воздействия факторов внешней среды, в том числе для антибиотиков. Экстрацеллюлярный полимер, в который заключены микробы, выполняет барьерную функцию, а продукты их метаболизма ингибируют или вовсе нейтрализуют активность антибиотиков и факторов иммунной защиты путем ферментативной инактивации. Патогены, сформировавшие микробные биопленки, демонстрируют антибиотикорезистентность, в разы более выраженную, чем такие же патогены, но существующие в виде планктонных форм. В исследовании M. Tre-Hardy и соавт. (2008) было доказано, что именно *тобрамицин* наряду с такими препаратами, как полимиксин В и полимиксин Е (колистин), проявляет наибольшую активность при воздействии на планктонную и сессильную (в составе биопленок) форму клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*. Согласно результатам данного исследования минимальная подавляющая концентрация изучаемых препаратов составила 2,0-8,0 мг/л – для *тобрамицина*, 32-125 мг/л – для полимиксина В и 12,5-32 мг/л – для полимиксина Е (колистин).

В другом современном исследовании, проведенном F. Vabic и соавт. (2010), были раскрыты возможности более тонких и сложных молекулярных механизмов влияния *тобрамицина* на штамм *Pseudomonas aeruginosa*. Как утверждают авторы, эффективность применения *тобрамицина*,

Таблица 1. Сравнительные данные по специфической токсичности аминогликозидов, H. Lode (1998)

Показатель	Тобрамицин	Гентамицин	Нетилмицин	Амикацин
Нефротоксичность	+++	++++	+++	+++
Вестибулотоксичность	++	+++	++	+
Кохлеарная токсичность	++	+	++	+++

Примечания: риск развития нежелательных лекарственных реакций: + – наименьший; ++ – низкий; +++ – умеренный; ++++ – высокий.

Таблица 2. Сравнительная чувствительность клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa* к аминогликозидным антибиотикам

Показатель	Тобрамицин	Гентамицин	Нетилмицин	Амикацин
МПК ₅₀ , мкг/мл	0,125-2,0	0,5-4,0	1,0-16	0,5-8,0
МПК ₉₀ , мкг/мл	4,0-8,0	1,0-32	12,5-32	2,0-64

Примечание: МПК – минимальная подавляющая концентрация.



Рис. 1. Доказанный синергидный эффект тобрамицина в сочетании с другими антисинегнойными антибиотиками

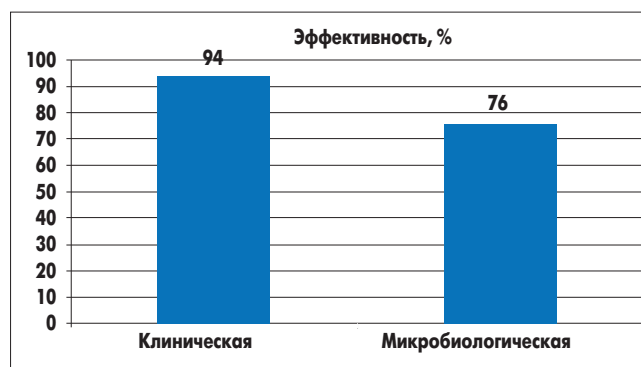


Рис. 2. Клиническая и микробиологическая эффективность тобрамицина в комбинации с цефтазидимом при синегнойной пневмонии в экспериментальном исследовании

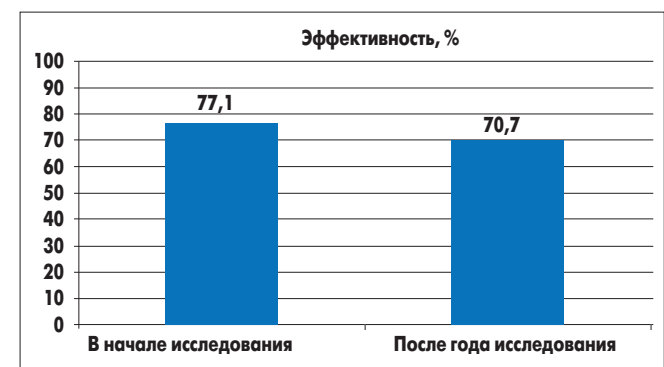


Рис. 3. Эффективность эмпирической дезэскалационной терапии тобрамицином в комбинации с имипенемом/циластатинном при грамотрицательной вентилятор-ассоциированной пневмонии в условиях одного отделения в течение одного года

помимо собственно антибактериального действия, достигается также за счет ингибирования межклеточной сигнальной системы сообщества микроорганизмов («quorum sensing»).

Одним из положительных свойств **тобрамицина** считается доказанный синергичный эффект действия в комбинации с другими антисинегнойными препаратами, расширяющий область его применения и оправдывающий выбор именно аминогликозидных препаратов для проведения антибактериальной терапии. Например, в исследовании I. Cabezudo и соавт. (1989) было доказано, что синергизм сочетания бета-лактамов с **тобрамицином** в определенной степени обосновывается феноменом достоверного многократного снижения минимальной подавляющей концентрации бета-лактамов в отношении синегнойной палочки в присутствии **тобрамицина** (рис. 1).

D.S. Burgess и соавт. (2004) установили эффективность применения бета-лактамов в комбинации с **тобрамицином** в антибиотикотерапии инфекций, вызванных «проблемными» возбудителями, такими как *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Похожее исследование, цель которого заключалась в изучения эффективности комбинированной терапии цефтазидима с **тобрамицином**, было проведено D. Croisier и соавт. (2008). В данном экспериментальном исследовании на препаратах селезенки кроликов, больных синегнойной пневмонией, ученые изучали активность действия **тобрамицина** и цефтазидима – как отдельно, так и в комбинации. Согласно результатам оценки купирования сепсиса и отрицательного бактериологического ответа было отмечено, что в контрольной группе не произошло никаких изменений, тогда как в группе **тобрамицина** эффективность терапии составила 60%, в группе, получавшей длительную инфузию цефтазидима, – 75%, а в группе, получавшей длительную инфузию цефтазидима в сочетании с **тобрамицином**, – 82% ($p < 0,05$). Более детальная оценка клинической и микробиологической эффективности представлена на рисунке 2.

В исследовании M.L. Hibbard и соавт. (2010) было отмечено еще одно преимущество комбинированной терапии с применением **тобрамицина** в качестве эмпирической деэскалационной терапии (рис. 3). Следует отметить, что именно деэскалационная терапия, подразумевающая переход с антибактериальных средств широкого спектра (или их комбинации) на антибактериальные препараты с узким спектром действия после получения культуральных данных о возбудителе и его чувствительности к антибиотикам, на сегодняшний день является одним из принципов рациональной антибиотикотерапии и эффективным компонентом программ по сдерживанию резистентности микроорганизмов (Т.Н. Dellit, 2008). В данном исследовании, которое проводилось на протяжении одного года, приняли участие 149 пациентов из одного отделения с диагнозом грамотрицательной вентилятор-ассоциированной пневмонии. Согласно результатам исследования, представленным на рисунке 3, эмпирическая деэскалационная терапия **тобрамицином** в комбинации с имипенемом/циластатиним обладает доказанной эффективностью в отношении нозокомиальных вентилятор-ассоциированных пневмоний, вызванных грамотрицательной микрофлорой.

В исследовании В. Ozbek и соавт. (2009) приводятся данные, доказывающие постантибиотический эффект **тобрамицина** в комбинации с цефепимом при лечении инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*. Согласно данным исследования длительность постантибиотического эффекта в результате применения **тобрамицина** составляет 1,5-3,1 часа.

Поиск новых подходов к усовершенствованию антибиотикотерапии в условиях глобального роста устойчивости

«проблемных» возбудителей тяжелых нозокомиальных инфекций при одновременном снижении темпов разработки более эффективных инновационных антибактериальных препаратов является непростой задачей. Стартовая эмпирическая терапия, подразумевающая назначение двух и более антибактериальных препаратов широкого спектра воздействия, в ущерб целенаправленному воздействию на «проблемные» возбудители, зачастую не приносит ожидаемых результатов. Таким образом, все острее встает вопрос о необходимости выбора наиболее эффективного средства для борьбы с полирезистентными возбудителями тяжелых внутригоспитальных инфекций, особенно в педиатрической практике. Рациональность применения **тобрамицина**, а также его эффективность в отношении самых распространенных «проблемных» возбудителей доказана рядом международных исследований.

Совсем недавно в Украине был зарегистрирован новейший препарат тобрамицина **Браксон**[®], который отвечает всем современным требованиям, предъявляемым к качеству, клинической и микробиологической эффективности лекарственных средств. **Браксон**[®] является высокоэффективным лекарственным препаратом для борьбы с тяжелыми нозокомиальными инфекциями и, несомненно, будет по достоинству оценен украинскими специалистами здравоохранения. Важным достоинством препарата **Браксон**[®] для педиатров является возможность его назначения даже самым маленьким пациентам, начиная с первых дней жизни. **Браксон**[®] – как представитель класса наиболее эффективных в отношении синегнойной палочки антибиотиков аминогликозидов – используется, в первую очередь, для проведения адекватной антибиотикотерапии внутригоспитальных инфекций.

При соблюдении правил рационального подхода в назначении препарата **Браксон**[®] (5-7 мг/кг массы тела в сутки однократно в виде внутривенной инфузии с длительностью терапии 7-10 дней) можно добиться не только высокой эффективности антибактериальной терапии, но и снизить частоту и тяжесть развития нежелательных лекарственных реакций. Обладая высочайшей активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, хорошим профилем безопасности, а также постантибиотическим эффектом, препарат **Браксон**[®] даст возможность раскрыть весь потенциал комбинированной антибактериальной терапии при тяжелых нозокомиальных инфекциях у детей, а значит – сохранить здоровье и спасти жизнь многим маленьким пациентам.

Подготовил **Антон Вовчек**

3v

САМЫЙ АКТИВНЫЙ ИЗ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

БРАКСОН

Тобраміцин

**Против грамотрицательной
резистентной флоры**

**Синергидный эффект
с другими антибиотиками**

Без ограничения по возрасту



Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013

