

Рациональная антибиотикотерапия в педиатрии

XX век ознаменовался появлением в арсенале врачей антибиотиков, широкое использование которых позволило успешно бороться с большим количеством инфекционных и бактериально-воспалительных заболеваний. Однако вскоре медицина и общество столкнулись с новой проблемой – антибиотикорезистентностью. Снижение чувствительности патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам обусловлено многими факторами, основным из которых является нерациональное использование этих лекарственных средств. Вопросы рациональной антибиотикотерапии в педиатрической практике были рассмотрены на симпозиуме, который проходил в рамках XII Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (16-17 сентября 2010 г., Донецк), посвященной памяти выдающегося отечественного ученого-педиатра, члена-корреспондента НАН, АМН Украины, РАМН, профессора Виктора Михайловича Сидельникова.

Заведующий кафедрой факультетской педиатрии и медицинской генетики Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Александр Евгеньевич Абатуров посвятил выступление особенностям взаимодействия патогенных микроорганизмов и человека.

– Методология достижения эффективности антибактериальной терапии изменялась в зависимости от научного понимания взаимодействия патогенных микроорганизмов и человека. Основными концепциями повышения эффективности антибактериальных препаратов на современном этапе являются разработка новых лекарственных форм, препаратов как узконаправленного, так и широкого спектра действия, средств, действующих на внутриклеточные микроорганизмы, и, безусловно, – преодоление антибиотикорезистентности.

Повсеместное применение антибиотиков привело к бактериальной эволюции и способствовало развитию антибиотикорезистентности. Бактерии, резистентные к антибиотикам, являются основным танатогенным фактором в отделениях интенсивной терапии во всех странах мира. За последние годы были разработаны антибактериальные средства с высокой активностью в отношении антибиотикорезистентных штаммов грамположительных бактерий – гликопептиды (тейкопланин, оритаваксин), стрептограммины (пристинамицин, хинупристин/дальфопристин), оксазолидинон (линезолид), липопептид (даптомицин), липогликопептид (телаванцин), племурумулин (ретапамулин). Однако наряду с появлением новых антибактериальных препаратов также продолжается эволюция патогенных микроорганизмов. Долгое время считалось, что бактерии ведут изолированный планктонный образ жизни и не обладают механизмами межклеточной коммуникации. Однако в течение последних трех десятилетий было установлено, что бактерии активно взаимодействуют друг с другом вне зависимости от принадлежности к колонии. Одна из форм межклеточной коммуникации получила название «чувство кворума» (quorum sensing) – она характерна для бактериальных колоний определенной пороговой численности. Бактерии продуцируют химические субстанции – аутоиндукторы, которые связываются с рецепторами на поверхности мембран соседних бактерий, активируют внутрибактериальные сигнальные пути, под воздействием которых меняется экспрессия определенных генов. Вызванные аутоиндукторами изменения транскрипционной активности генов обуславливают усиление вирулентности, формирование биопленки и другие процессы, направленные на защиту колоний от факторов агрессии макроорганизма и окружающей среды. Биопленка – это функционально координированная,

связанная с поверхностью объекта в защитной полисахаридной оболочке колония ассоциированных между собой бактерий с синхронизированной генной экспрессией. Бактерии биопленки более устойчивы к действию антибиотиков. В результате этого бактерии в биопленках не погибают при концентрациях антибиотиков, которые во много раз превышают ингибирующие для отдельных бактерий. По мнению директора научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, вице-президента РАМН, академика РАМН А.Л. Гинцбурга (2006), все хронические инфекционные заболевания связаны с формированием биопленок. При достижении определенного размера от биопленок начинают отрываться части, которые разносятся по макроорганизму, и происходит формирование новых очагов биопленки.

В настоящее время зарегистрировано более 100 патентов на вещества, подавляющие механизмы quorum sensing и разрушающие биопленку патогенных микроорганизмов. К препаратам, влияющим на эту форму межклеточной коммуникации, относятся азитромицин и N-ацетилцистеин.



Разработка антибактериальных препаратов широкого спектра действия была обусловлена невозможностью определения причинно-значимого возбудителя при большинстве острых бактериально-воспалительных заболеваний. Одним из наиболее эффективных и известных антибиотиков широкого спектра действия является цефалоспоринового третьего поколения для перорального применения цефподоксима проксетил, который действует как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии даже при образовании ими биопленок. Этот препарат обладает высокой антибактериальной активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, метициллин-чувствительного *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacteriaceae*.

На основании результатов исследований, проведенных в различных регионах Франции (Н. Dabernat, М. Seguy, G. Faucou, 2007), ученые пришли к выводу,

что цефподоксима проксетил является одним из наиболее активных антибактериальных препаратов против *H. influenzae*.

Еще одной проблемой, с которой сталкивается современная противомикробная терапия, является нарушение микрофлоры человека вследствие применения антибиотиков в форме для перорального применения. При подавлении роста лактобактерий и изменении среды в просвете кишечника на энтероцитах адгезируются патогенные бактерии, способствуя развитию инфекционного процесса. Для устранения этого нежелательного явления применяют особую форму антибиотика – пролекарство. После абсорбции в тонкой кишке цефподоксима проксетил деэстерифицируется, превращаясь в собственно активный метаболит – цефподоксим.

В связи с отсутствием кардинально новых антибиотиков особое внимание уделяют разработке новых групп препаратов с антибактериальной активностью. К таким средствам относятся лизины, ингибиторы вирулентности и другие. Лизины – это высокоактивные ферменты бактериофагов, разрушающие бактериальную стенку. К преимуществам использования

лизинов относятся специфичность их действия, отсутствие влияния на сингенную флору, низкий уровень бактериальной резистентности, способность оказывать действие на патогены на поверхности слизистой оболочки.

Новым альтернативным подходом в разработке антибактериальных препаратов является ингибирование факторов бактериальной вирулентности. Цель ингибиторов вирулентности – токсины, специализированные системы секреции вирулентных факторов, механизмы бактериальной адгезии, вирулент-специализированные двухкомпонентные системы регуляции.

Блокада бактериальных токсинов происходит благодаря супрессии токсин-ассоциированных генов (вирстатин), а также с помощью нейтрализации токсинов специфическими антителами (BabyBIG).

Ряд бактерий обладает способностью к секреции факторов вирулентности III типа. В этом случае используют ингибиторы секреции вирулентных факторов (соединения INP0007, INP0010, INP0400).

Еще одним методом, предотвращающим взаимодействие микро- и макроорганизма, является ингибирование адгезии. Универсальный ингибитор адгезии был бы идеальным препаратом, но разнообразие адгезинов делает его существование невозможным.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Сергей Петрович Кривоустов акцентировал внимание слушателей на вопросах безопасности антибиотикотерапии в педиатрической практике.

– К нежелательным побочным эффектам антибиотикотерапии относятся:



аллергические (реакции гиперчувствительности), токсические (нефротоксичность, гепатотоксичность), биологические (дисбактериоз, формирование резистентности) и местные (тромбофлебит, абсцессы при парентеральном введении) реакции.

Для определения гиперчувствительности организма к антибактериальным препаратам проводят кожные аллергологические пробы. При выполнении данного исследования практикующий врач должен помнить о том, что применение нативного антибиотика в качестве антигена неинформативно, а иногда и опасно. Для проведения проб необходимо использовать аллергены, созданные на основе метаболитов препарата, так как при этом сенсibilизация развивается не к нативной молекуле антибиотика, а к комплексам продуктов биотрансформации препарата. Подобные кожные пробы разработаны только для бензилпенициллина. При отрицательном результате правильно проведенного теста применение пенициллина безопасно у 97-99% пациентов. Кожная аллергологическая проба не прогнозирует развитие аллергических реакций других типов, которые могут проявиться гломерулонефритом, васкулитом, гемолитической анемией, многоформной эритемой и синдромом Стивенса-Джонсона. Необходимо учитывать, что развитие макулопапулезной сыпи, которая не является результатом анафилактической реакции, при применении пенициллинов отмечается у 5-10% пациентов.

Аллергические реакции на цефалоспорины встречаются значительно реже. К потенциальным побочным эффектам цефалоспоринов относятся диарея, тошнота, рвота, повышение уровня трансаминаз, сладж желчи.

Частота развития такого грозного осложнения противомикробного лечения, как антибиотикоассоциированная диарея, колеблется от 3% до 29% в зависимости от вида антибиотика. Следует помнить, что антибиотикоассоциированная диарея может быть вызвана не только нарушением состава микрофлоры кишечника, способствующим развитию осмотической диареи, но и неполным всасыванием антимикробного препарата и усилением двигательной функции кишечника при антибактериальной терапии. Более 30% случаев антибиотикоассоциированной диареи связано с инфицированием *Clostridium difficile*.

Продолжение на стр. 18.

Рациональная антибиотикотерапия в педиатрии

Продолжение. Начало на стр. 17.

Спектр клинических проявлений антибиотикоассоциированной диареи может колебаться от бессимптомного носительства и незначительного послабления стула до развития тяжелого псевдомембранозного колита.

Для профилактики развития подобных осложнений антибактериальной терапии были созданы пролекарства, которые превращаются в активную форму в стенке тонкого кишечника. Подобная форма позволяет улучшить абсорбцию препарата, защитить активное вещество от разрушения, обеспечить высокую скорость всасывания, минимизировать риск гастроинтестинальных побочных реакций, уменьшить токсичность препарата.

В педиатрической практике широко применяются пролекарства для перорального применения – антибиотики цефуроксима аксетил (Цефутил) и цефподоксима проксетил (Цефодокс). Эти препараты абсорбируются в тонком кишечнике и под влиянием гидролаз превращаются в активное вещество, а неактивный компонент выводится. Использование пероральной формы цефалоспоринов позволяет достичь прямого и непрямого фармакоэкономического эффекта, проводить лечение амбулаторно, способствует профилактике внутригоспитальных инфекций, ятрогенных осложнений, а также уменьшает психологическую травму ребенка, избавляя его от необходимости инъекционного введения препаратов.



Бессистемное и неконтролируемое использование антибактериальных препаратов может способствовать развитию антибиотикорезистентности. Так, по данным исследования И.В. Андреевой (2003), у 82,3% семей в домашних аптечках есть антибиотики для системного применения, антибиотики с истекшим сроком годности хранят 29,1% семей, самостоятельно применяют антибиотики без показаний 86,4% населения. Поэтому в целях безопасности и предотвращения снижения чувствительности патогенных микроорганизмов к противомикробным препаратам необходимо строго придерживаться правил рецептурного отпуска антибиотиков в аптечных учреждениях.

Член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой педиатрии № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Александр Петрович Волосовец ознакомил слушателей с результатами многоцентрового исследования Цеф-Просто.

– Необходимость проведения данного исследования была продиктована ростом распространенности респираторной патологии и негоспитальной пневмонии в частности у детей. Согласно статистическим данным в Украине в 2009 г. зарегистрировали 89,2 тыс.

случаев пневмонии. В 2008 г. в стационарах страны от пневмонии умерли 128 детей, из них 61 ребенок в возрасте до одного года.

Цель данного проспективного многоцентрового исследования – оценить эффективность и переносимость цефалоспоринового антибиотика третьего поколения цефподоксима проксетила (Цефодокс) при пероральном применении у детей с нетяжелой негоспитальной пневмонией.



В исследование были включены 240 пациентов, госпитализированных в педиатрическое отделение стационара с диагнозом нетяжелой внебольничной пневмонии. В исследовании приняли участие ведущие педиатрические центры Киева, Харькова, Донецка, Днепропетровска, Полтавы, Запорожья, Львова и Симферополя.

В исследование включали детей в возрасте от 5 месяцев до 18 лет обоих полов с установленным на основании общепринятых диагностических признаков (инфильтрация легочной ткани на рентгенограмме, лихорадка, кашель, увеличенные частоты дыхания, перкуторные и аускультативные изменения, наличие лейкоцитоза) диагнозом негоспитальной пневмонии (при условии возможности пациента принимать еду и питье).

С момента госпитализации в педиатрическое отделение больным назначался препарат Цефодокс в форме таблеток или суспензии (в зависимости от возраста ребенка) в дозе 10 мг/кг 2 раза в сутки независимо от приема пищи. Продолжительность антибактериальной терапии определялась индивидуально лечащим врачом и составляла от 5 до 10 дней. Через 2 недели после завершения терапии Цефодоксом проводили заключительный осмотр пациентов.

Для диагностики заболевания, а также для определения эффективности лечения выполняли общеклинические исследования крови и мочи, биохимическое исследование крови, бактериологическое исследование мокроты, проводили рентгенографию органов грудной полости, электрокардиографическое исследование.

Пациенты, вошедшие в исследование, могли принимать муколитические, противогрибковые, антигистаминные, витаминные, спазмолитические, жаропонижающие препараты при наличии показаний.

В ходе исследования предусматривалось ежедневное наблюдение за больными в условиях педиатрического стационара. Повторное исследование крови и мочи проводилось после завершения антибактериальной терапии. Повторное рентгенологическое исследование выполнялось в случае необходимости. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность цефподоксима проксетила (Цефодокс) в лечении детей с нетяжелой внегоспитальной пневмонией.

Подготовила **Анастасия Лазаренко**



Сердечно поздравляем!



Академик НАМН Украины, заслуженный врач Украины, заведующий кафедрой педиатрии № 4 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор **Виталий Григорьевич Майданик**

Глубокоуважаемый **Виталий Григорьевич!**

Искренне поздравляем Вас с присвоением научного звания

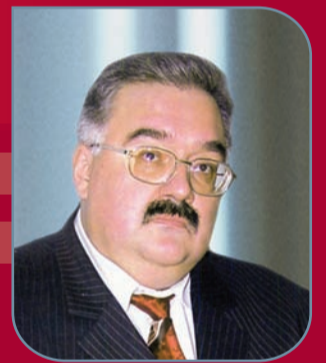
академика НАМН Украины по специальности «педиатрия».

Ваша блестящая научная, преподавательская и клиническая работа по праву высоко оценена медицинским научным сообществом, Вашими коллегами и учениками.

От всего сердца желаем Вам крепкого здоровья, душевной гармонии, благополучия, творческого вдохновения и успешной реализации всех Ваших идей!

Коллектив и многочисленная читательская аудитория «Медичної газети «Здоров'я України»

Сердечно поздравляем!



Член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой педиатрии № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор **Александр Петрович Волосовец**

Глубокоуважаемый **Александр Петрович!**

От всей души поздравляем Вас с присвоением научного звания

члена-корреспондента НАМН Украины по специальности «педиатрия».

Искренне желаем Вам здоровья, благополучия, новых научных достижений и неизменных успехов в нелегкой работе по улучшению организации оказания медицинской помощи детям!

Коллектив и многочисленная читательская аудитория «Медичної газети «Здоров'я України»