



## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ II ПОКОЛЕНИЯ ПРИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Среди общей педиатрической заболеваемости инфекционные болезни органов дыхания занимают лидирующее положение, составляя более половины всех болезней, свойственных детскому возрасту. Антибиотикотерапия является основой лечения данной группы заболеваний, и от качества ее проведения во многом зависит исход болезни.

На сегодняшний день в качестве стартовой терапии инфекционных заболеваний респираторного тракта у детей все чаще используют антибиотики группы цефалоспоринов (преимущественно II поколения), что связано с ростом резистентности микрофлоры к пенициллинам и макролидам; с хорошей чувствительностью ведущих причинно-значимых возбудителей респираторного и кишечного тракта к цефалоспорином; с их высокой эффективностью, низкой токсичностью, более широким спектром действия на грамположительные и грамотрицательные возбудители; лучшей защищенностью от  $\beta$ -лактамаз по сравнению с некоторыми другими группами антибактериальных средств; большими возможностями выбора лекарств: наличием препаратов одновременно как для парентерального использования, так и для перорального применения; более широкими возможностями в проведении ступенчатой терапии.

18–20 апреля в Одессе состоялась V Межрегиональная научно-практическая конференция «Новые медицинские технологии в педиатрии и семейной медицине», посвященная памяти академика Бориса Яковлевича Резника. Одной из наиболее обсуждаемых тем на данном научном мероприятии была рациональная антибиотикотерапия у детей с позиции доказательной медицины.

Доклад заведующего кафедрой госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней д.м.н., профессора Г.А. Леженко (Запорожский государственный медицинский университет) был посвящен вопросам рационального выбора антибиотиков для лечения инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae*.

Инфекционные процессы, причиной которых является *Haemophilus influenzae*, относятся к числу распространенных заболеваний среди детей в тех странах мира, где проводится их этиологическая расшифровка и регистрация.

В 70–80-х годах XX века во многих странах мира отмечено увеличение количества инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae*, утяжеление осложнений ранее известных заболеваний и появление новых клинических форм с летальным исходом. Так, заболеваемость в США и Канаде составила от 40 до 100 случаев на 100 000 детей в возрасте до 5 лет. В европейских странах в довакцинальный период показатель заболеваемости Ниб-менингитом был 11,5–30,3 на 100 000 детей до 5-летнего возраста.

*Haemophilus influenzae* — грамотрицательная бактерия. Ее штаммы могут быть бескапсульными (нетипируемые) и капсульными. Капсульные штаммы, в зависимости от состава сахара, входящего в ее состав, подразделяются на 6 серотипов: a, b, c, d, e, f. Для нормального развития *Haemophilus influenzae* необходимо наличие росто-вых факторов X и V. X-фактор (гемин) обязателен для синтеза дыхательных ферментов цитохрома C. Фактор V (никотинамиддинуклеотид, NAD) осуществляет окислительно-восстановительные процессы при метаболизме клеток. Некоторые виды *Haemophilus influenzae* входят в состав нормальной микрофлоры организма человека, другие могут вызывать тяжелые инфекции.

Кроме гемофильной палочки к основным возбудителям заболеваний верхних дыхательных путей относятся такие грамотрицательные бактерии, как *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*. Из грамположительных бактерий наиболее часто встречающиеся — бета-гемолитические стрептококки, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae*. Согласно статистическим данным, у детей с рецидивирующим бронхитом в 33,8 % случаев возбудителем является *Haemophilus influenzae*, в 20,6 % — *S.pneumoniae* и в 11,8 % — *Klebsiella pneumoniae*.

Также велика этиологическая роль *Haemophilus influenzae* в развитии других заболеваний дыхательной системы и лор-органов у детей: у 43 % она вызывает острый бронхит, в 38 % случаев — риносинусит, у 35 % — хронический тонзиллит и у 12,8 % — пневмонию.

Источником и резервуаром инфекции является только человек. Ворота инфекции — слизистая

оболочка носоглотки, передача инфекции происходит преимущественно воздушно-капельным путем, у маленьких детей путь передачи может быть контактным.

К основным группам риска по заболеваемости инфекциями, вызванными бактериями рода *Haemophilus*, относятся:

- люди экстремальных возрастных групп (дети до 2 лет, пожилые люди);
- дети, посещающие детские дошкольные учреждения;
- представители неевропейских рас;
- лица с низким социоэкономическим статусом;
- лица с различными видами иммунодефицита;
- крайне ослабленные;
- лица, страдающие алкоголизмом;
- больные лимфогранулематозом (болезнь Ходжкина), серповидно-клеточной анемией, подвергшиеся спленэктомии.

Среди инфекционных заболеваний, вызванных *H. influenzae*, выделяют инвазивные и неинвазивные инфекции. К инвазивным относятся: менингит, эпиглоттит, пневмония, септический артрит, остеомиелит, целлюлит, бактериемия. В 90 % случаев ими болеют дети до 4 лет и в 10 % — дети старшего возраста и взрослые. Данные заболевания преимущественно вызываются штаммами типа b. Причиной сепсиса у новорожденных и рожениц, как правило, являются нетипируемые штаммы гемофильной палочки. К неинвазивным инфекциям относятся: средний отит, синусит, конъюнктивит, обострение хронического бронхита, которыми болеют как дети, так и взрослые, и в 90 % случаев их причина — нетипируемые штаммы гемофильной палочки.

Основные факторы вирулентности, обеспечивающие высокую заболеваемость, вызванную данным возбудителем, объясняются способностью гемофильной палочки проникать в кровеносное русло путем разрыва межклеточных соединений, а также наличием полисахаридной капсулы, позволяющей ей избежать фагоцитоза и опсонизации. Нетипируемые штаммы гемофильной палочки способны формировать биопленку, позволяющую уклоняться от защиты иммунной системы организма и от действия традиционных антибиотиков, что приводит к развитию хронического воспаления. При исследовании мокроты детей, больных рецидивирующим бронхитом, инкапсулированные формы были выявлены у 66,5 % пациентов и у 34,4 % — нетипируемые формы гемофильной палочки.

Следует отметить, что существуют собственные защитные механизмы организма против инфекций, вызванных бактериями рода *Haemophilus*, — это антитела к капсульному антигену (полимеру рибозилрибитолфосфату) и дефензины (антимикробные пептиды). Среди дефензинов выделяют семейства  $\alpha$ ,  $\beta$  и реже встреча-

ющиеся  $\theta$ -дефензины. У человека  $\alpha$ -дефензины производятся в гранулах нейтрофилов как часть их противомикробного арсенала, в клетках крипт кишечника, а также в других лейкоцитах и эпителиоцитах.  $\beta$ -дефензины синтезируются в эпителии слизистых, коже и в некоторых лейкоцитах.  $\theta$ -дефензины — это циклические пептиды с высокой антиВИЧ-активностью, которые не производятся в организме человека и пока были выявлены только у обезьян.

Дефензины обладают следующими свойствами:

- выступают в качестве эндогенных антибиотиков;
- играют важную роль в активации процессов воспаления, репарации и адаптивной регуляции иммунного ответа;
- обладают противовоспалительными свойствами за счет индукции секреции IL-10;
- направляют в очаг воспаления нейтрофилы, В-клетки, макрофаги, приводят к высвобождению медиаторов воспаления (IL-8, IL-6, IL-10, интерферон-гамма и лейкотриен B<sub>4</sub>).

Дефензины являются амфипатическими молекулами, имеющими кластеры положительно заряженных аминокислот и участки с гидрофобными кислотными остатками. Благодаря трансмембранному электрическому потенциалу молекулы дефензинов притягиваются к мембране микроорганизма. Происходит накопление пептидных молекул в верхней части фосфолипидного биослоя, что приводит к деформации (напряжению) мембраны. В результате происходит перераспределение молекул дефензинов, которое снижает деформацию, но приводит к формированию мембранных пор.

Было установлено, что содержание  $\alpha$ -дефензинов в плазме крови у детей с рецидивирующим бронхитом, вызванным капсулированными формами бактерий *Haemophilus*, составляет 6800 пг/мл, некапсулированных — 100 пг/мл, у здоровых детей (группа контроля) — 3500 пг/мл. Таким образом, наличие капсулы бактерии выступает триггером выделения HNP1-3 из азурофильных гранул нейтрофилов. Внеклеточная ДНК нетипируемых штаммов гемофильной палочки имеет отрицательный заряд и является внешней частью биопленки. При контакте с дефензинами биопленка способна связывать защитный белок и предотвращать взаимодействие с ним бактерии.

Диагностика инфекций, вызванных бактериями рода *Haemophilus*, включает в себя:

- сбор анамнеза и физикальные данные;
- посев крови (положительный в более 50 % случаев при *H. influenzae*-b);
- посев ликвора;
- посев мокроты при пневмонии и бронхите;
- парацентез и посев содержимого при среднем отите;

— посев пунктата придаточных пазух носа при синуситах;

— посев выделений из глаз при конъюнктивите и другого материала из очагов инфекции.

Показаниями к назначению антибактериальной терапии являются: выраженные симптомы интоксикации, особенно в группе детей раннего возраста, длительная гипертермия (более 3 дней) у детей всех возрастных групп с неблагоприятным преморбидным фоном, наличие мокроты слизисто-гнойного либо гнойного характера в совокупности с выраженной интоксикацией, а также затяжное течение заболевания.

Критерии назначения антибактериальных средств:

— бактериология: бактерия, вызвавшая инфекционное заболевание, должна быть чувствительной к назначенному антибиотику;

— фармакокинетика: антибиотик должен достичь места инфицирования в адекватной концентрации;

— толерантность и склонность: любое аллергическое проявление на антибиотик или чувствительность больного к его нефротоксичности, гепатотоксичности или ототоксичности должны приниматься во внимание; дозы должны быть адаптированы;

— выбор препарата осуществляют с учетом вероятности этиологии болезни и лекарственной чувствительности возбудителя в данном регионе;

— у детей предпочтителен пероральный путь введения препаратов.

Частота развития антибиотикорезистентности *Haemophilus influenzae* варьирует в разных регионах. Так, по данным многоцентрового исследования Alexander Project, резистентность к ампициллину составила от 20,6 до 24,3 %, в клинических исследованиях, проведенных в США, — от 15 до 32 %. Основной механизм стойкости гемофильной палочки к аминопенициллинам — продукция плазмидных ферментов TEM-1 бета-лактамаз, которые составляют более 90 % от числа всех бета-лактамазопродуцирующих штаммов. При проведении международного исследования PROTECT (1999–2000), посвященного глобальному изучению распространенности продукции бета-лактамаз у *Haemophilus influenzae*, было установлено, что она широко варьирует — от 1,8 % (Италия) до 65 % (Южная Корея). В целом это исследование подтвердило существование проблемы широкой распространенности продуцентов бета-лактамаз среди штаммов гемофильной палочки.

Однако резистентность *Haemophilus influenzae* к бета-лактамам может быть обусловлена не только продукцией бета-лактамаз. В последнее время появились данные о штаммах гемофильной палочки, устойчивых к ампициллину и амоксициллину и не способных продуцировать бета-лактамазы. Такие микроорганизмы полу-

чили название BLNAR. Их устойчивость связана со сменой пенициллинсвязывающих белков либо снижением проницаемости внешней клеточной мембраны, в результате чего они становятся резистентными к ингибиторзащищенным пенициллинам.

Макролидные антибиотики имеют широкий спектр антимикробного действия, однако они малоэффективны в отношении *Haemophilus influenzae*, которая обладает природной резистентностью к указанной группе препаратов. Цефалоспорины I поколения высокоактивны в отношении грамположительной флоры, но менее эффективны в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

Таким образом, в сложившейся ситуации препаратами выбора в лечении рецидивирующего бронхита являются цефалоспорины II поколения. Безопасный и эффективный препарат этой группы — полусинтетический пероральный антибиотик цефуроксима аксетил (Цефутил). Он обладает широким спектром противомикробного действия и высокоактивен как в отношении грамположительных микроорганизмов, включая штаммы, стойкие к пенициллину, так и в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae*, включая штаммы, резистентные к ампициллину.

Данный препарат представляет собой неактивное соединение, пролекарство, которое под воздействием неспецифических эстераз быстро гидролизуется в слизистой оболочке тонкой кишки с образованием активного метаболита цефуроксима. Его максимально полное всасывание в верхних отделах тонкого кишечника обеспечивает не только быстрое проявление антибактериального эффекта, но и значительное уменьшение времени пребывания в кишечнике, что сводит к минимуму негативное влияние на кишечную микрофлору. При клиническом наблюдении было выявлено, что применение Цефутила не сопровождается клинико-лабораторными признаками манифестации антибиотикассоциированной диареи, экзокринной дисфункции поджелудочной железы и гепатобилиарной системы как во время лечения, так и после его окончания.

При лечении заболеваний органов дыхания Цефутил назначается перорально после еды в зависимости от возраста ребенка. Детям от 6 месяцев до 2 лет назначают по 125 мг 2 р/сут, пациентам от 2 до 12 лет — по 250 мг 2 р/сут, старше 12 лет (при массе тела более 50 кг) и взрослым — по 250–500 мг 2 р/сут. Средняя продолжительность лечения зависит от тяжести инфекции и состояния пациента. Побочные эффекты при его применении развиваются крайне редко.

Подготовила  
ТАТЬЯНА ЧИСТИК □