



УДК 616-006:616.98-002-08:615.281.9-053.2

ЧЕРНЫШЕВА О.Е.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Красный Лиман

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОВЕДЕНИЯ АДЕКВАТНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

Резюме. Одна из главных причин осложненного течения онкогематологических заболеваний у детей — развитие на фоне специфической химиотерапии бактериальных осложнений, вызываемых антибиотикорезистентной флорой. В работе рассматриваются возможности выбора рационального антибактериального лечения данной категории больных.

Ключевые слова: онкогематология, дети, бактериальные осложнения, антибиотики.

Если в конце предыдущего века смертность от пневмоний у детей в возрасте до 5 лет достигала 10 млн случаев в год и наблюдалась в основном в странах Африки и Азии, то в последнее десятилетие, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), значительно участились летальные исходы и в странах с высоким уровнем медицины [1]. И хотя этиотропное лечение инфекционных болезней с использованием антибиотиков позволило в разы снизить смертность больных, по мере внедрения данного метода лечения стали появляться сообщения об усиливающейся с годами устойчивости многих штаммов микроорганизмов к действию антибактериальных препаратов. Более того, сегодня антибиотикорезистентность приобрела глобальный характер и является угрозой не только эффективности лечения известных инфекций, но и роста летальности от инфекционных болезней [2].

В педиатрической практике проблема антибиотикорезистентности приобретает особую актуальность, что связано и с повышенной, в сравнении со взрослыми, восприимчивостью к инфекционным заболеваниям детей с еще несовершенными системами иммунной защиты, и, вследствие этого, со значимо более частым бесконтрольным и нерациональным использованием антибактериальных средств [3]. Во многих экономически развитых странах, таких как США и страны Западной Европы, с достаточно хорошо организованными системами здравоохранения, количество назначений антибиотиков детям при отсутствии показаний достигает 70 % случаев [4].

Кроме того, нередко причинами развития заболеваний у детей являются внутрибольничные инфекционные агенты и антибиотикорезистентные штаммы бактерий. И если у взрослого пациента нозокомиальные инфекции чаще обусловлены инвазивными манипуляциями в стационарах, то в детском возрасте внутрибольничное инфицирование антибиотикорезистентными микроорганизмами может быть еще связано и с более частой госпитализацией детей первых лет жизни — треть детей из группы часто и длительно болеющих 2–3 раза в году лечатся в детских лечебных учреждениях [5]. Согласно данным автора, внутрибольничные пневмонии развиваются у 5–10 % детей, поступивших в стационар с острыми респираторными вирусными инфекциями, причем каждый день госпитализации увеличивает риск их внутрибольничного инфицирования на 10 %. Возбудителями пневмонии при этом являются преимущественно стрептококки, в частности пневмококки, кишечная и гемофильная палочка, энтерококк, синегнойная палочка и, весьма часто, метициллинустойчивый стафилококк.

Следует отметить, что, по результатам исследований, проведенных Centers for Disease Control and Prevention (США), этиологическую структуру пневмоний у детей, как внебольничных, так и нозокомиальных, в начале XXI столетия можно охарактери-

© Чернышева О.Е., 2015

© «Здоровье ребенка», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

зовать стойким преобладанием грамположительной флоры, которая имеет место в 65–69 % всех заболеваний [6]. Причинами их почти в половине случаев являются коагулазонегативные стафилококки (38,0–43,3 %), а у новорожденных, находящихся в палатах интенсивной терапии, данный показатель достигает 58,0 %. Причем в подавляющем большинстве (84 %) это метициллинрезистентные и ванкомицинрезистентные (0,3 %) коагулазонегативные стафилококки, что увеличивает риск летального исхода более чем в 3 раза [7].

При лечении больных с пневмониями следует учитывать и контингент детей, поступающих из организованных коллективов, в особенности закрытого типа (детские дошкольные учреждения, детские дома/дома ребенка), где имеет место селекция и последующая циркуляция резистентных штаммов микроорганизмов. Нередко их носительство является пусковым фактором развития заболевания [8]. По данным ряда исследований, проведенных в детских организованных коллективах, у детей с риносинуситами отмечается высокий уровень устойчивости пневмококка к обычно используемым стартовым антибактериальным средствам [9].

Установлено, что в стационарах (в том числе и педиатрических) с высоким потреблением антибиотиков чаще всего выделяется золотистый стафилококк, в половине случаев обладающий устойчивостью к метициллину, что не может не вызывать настороженность в связи со сложностями лечения инфекций, вызванных метициллинрезистентным золотистым стафилококком.

Наиболее полноценно изучена структура и этиология инфекционных осложнений в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). По данным многоцентрового исследования, проведенного одновременно, в один день почти в полутора тысячах ОРИТ 17 стран Европы и охватившего более 10 тыс. пациентов, находившихся на лечении, наиболее часто регистрировались пневмония (46,9 %) и инфекции нижних дыхательных путей (17,8 %) и мочевыводящих путей (17,6 %), ангиогенные инфекции (12 %) [10]. Многие этиологически значимые микроорганизмы характеризовались устойчивостью к традиционным антибиотикам, в частности, встречаемость метициллинрезистентных стафилококков составила 60 %, в 46 % случаев *P.aeruginosa* была устойчива к гентамицину [11].

Наличие в лечебных стационарах, особенно хирургического и онкогематологического профиля, высокой обсемененности метициллинрезистентными стафилококками, причем устойчивыми ко всем β-лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам), включая ингибиторзащищенные, а также ассоциированная устойчивость ко многим другим группам препаратов, включая аминогликозиды, макролиды, линкозамиды, фторхинолоны, является фактором высокого риска развития внутрибольничных заболеваний. Особенно серьезные опасения вызывает тот факт,

что антибактериальная резистентность патогенной флоры носит необратимый или практически необратимый характер, что ставит под угрозу основную часть клинических методов работы и стандартов здравоохранения [12].

Что касается детей, то смертность от внутрибольничных пневмоний пациентов первых трех лет составляет 11–14 %, причем почти у половины из них этиологически значимой бактериальной флорой являются коагулазонегативные стафилококки, из которых 84 % составляют метициллинрезистентные [13, 14]. Общим и характерным признаком выделяемой флоры является их высокий уровень антибиотикорезистентности к большинству используемых антибактериальных препаратов, в том числе и к ванкомицину [15–17]. И как следствие, по данным ВОЗ, в связи с антибиотикорезистентностью этиологически значимой бактериальной флоры ежегодно от пневмонии умирает около 1,8 млн детей [18].

Следует отметить, что еще выше значимость антибиотикорезистентных бактерий в исходах пневмоний у детей в детских онкогематологических отделениях. Практически у всех детей, находящихся на лечении в онкогематологических стационарах и получающих иммуносупрессивную и цитостатическую терапию, наблюдаются осложнения бактериальной природы, обусловленные в том числе и нозокомиальной (внутрибольничной) флорой. Данное состояние является распространенным среди пациентов, получающих лечение по поводу злокачественных новообразований, а риск развития инфекционных осложнений у этих пациентов является практически постоянным, причем более чем в 65 % случаев при онкологических процессах причинами инфекционных осложнений являются грамположительные бактерии: стафилококки (метициллинрезистентные), стрептококки, энтерококки [19]. Следует еще раз подчеркнуть, что вторичные инфекционные заболевания являются наиболее частыми и тяжелыми среди осложнений, возникающих на всех этапах специального лечения у онкологических больных, и по частоте являются одной из первых непосредственных причин смерти [20].

В настоящее время 5-летняя выживаемость у детей с различными видами опухолей достигает 70–80 %. Известно, что неудачи терапии могут быть связаны как с агрессивным/рефрактерным течением опухолевого процесса, так и с осложнениями, развившимися на фоне лечения. Вместе с тем сегодня ведущее место в структуре осложнений противоопухолевого лечения занимают вторичные инфекции. Это обусловлено и длительностью нахождения детей с гемобластомами в стационарах, и иммунодепрессивным статусом больных, и продолжительностью цитостатической терапии, подавляющей функции иммунитета и неспецифической резистентности, а также воздействием на этом фоне бактериальной флоры, обладающей выраженной

резистентностью к большинству используемых в клинической практике препаратов противомикробной терапии [21].

Наиболее частым осложнением противоопухолевой терапии у детей, на фоне которого развиваются бактериальные осложнения, в частности пневмонии, является нейтропения — абсолютное число нейтрофилов в клиническом анализе крови менее 1500 клеток/мл. При этом риск развития инфекционных осложнений зависит от абсолютного уровня нейтрофилов, сроков его снижения и длительности нейтропении. Следует отметить, что пациенты с абсолютным уровнем нейтрофилов ниже 500 клеток/мл (агранулоцитоз) и особенно менее 200 клеток/мл и длительной нейтропенией (более 7–10 дней) относятся к категории высокого риска развития жизнеугрожающих инфекций. Помимо снижения абсолютного числа фагоцитирующих клеток, у детей со злокачественными новообразованиями могут отмечаться их функциональные нарушения, связанные как с наличием опухолевого процесса (чаще у больных с гемобластозами), так и с проводимой терапией (например, при применении кортикостероидов) [22].

Кроме нарушений в системе врожденного иммунитета, у онкобольных выявляются нарушения приобретенного иммунитета, представленного В- и Т-лимфоцитами. Нарушения гуморального иммунного ответа приводят к снижению продукции иммуноглобулинов и развитию гипогаммаглобулинемии. Проведение химиотерапии может дополнительно истощать популяцию Т-лимфоцитов, в то же время применение кортикостероидов вызывает и нарушения их функциональной активности.

В настоящее время у детей с гемобластозами в структуре причин заболеваемости бактериальными инфекциями преобладают грамположительные микроорганизмы, и в первую очередь коагулазонегативные метициллинрезистентные стафилококки, на долю которых приходится более 50 % всех документированных эпизодов инфекции, а также β-гемолитические стрептококки, энтерококки и коринебактерии. Грамотрицательная флора у онкологических больных представлена в основном *Escherichia coli*, *Pseudomonas* и группой *Enterobacter*. При этом следует подчеркнуть, что наиболее неблагоприятной тенденцией среди пациентов данной категории, сохраняющейся и в настоящее время, является распространение именно метициллинрезистентных стафилококков и энтерококков, устойчивых к β-лактамам и аминогликозидам [23].

Таким образом, в настоящее время отмечается стойкая тенденция к прогрессирующему росту числа микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам и вызывающих заболевания, в частности пневмонии, в детских стационарах различного профиля. Но особенно это касается детских онкогематологических отделений. Проведение антибактериальной терапии в таких условиях значительно усложняется, поэтому для осуществления рационального и

эффективного лечения требуются антибиотики, к которым чувствительны микроорганизмы и их резистентные штаммы.

Исследования, проводимые в последние годы, свидетельствуют, что большинство указанных микроорганизмов, вызывающих нозокомиальные инфекционные заболевания в онкогематологических детских стационарах, обладающие антибиотикорезистентностью к обычно используемым стартовым противомикробным препаратам, сохраняют достаточную чувствительность только к ванкомицину, линезолиду и даптомицину [24, 25]. В материалах Американского торакального общества 2007 года в стационарах, в частности в онкогематологических отделениях, при лечении внутрибольничных пневмоний, вызываемых метициллинрезистентным стафилококком, рекомендуется введение в терапию ванкомицина или линезолида [26]. При этом на основании многонационального исследования по изучению показателей лечения ванкомицином и линезолидом внутригоспитальных пневмоний, обусловленных как грамположительной, так и грамотрицательной флорой, включившего 134 исследовательских центра и более чем 1000 больных, определена значимо более высокая эффективность терапии при применении линезолида [27]. Так, частота случаев выживаемости при лечении линезолидом составила 80 % в сравнении с применением в таких же ситуациях ванкомицина (63,5 %). Причем особенно значимые различия наблюдались в случаях заболеваний, вызванных метициллинустойчивым стафилококком. Логистический регрессионный анализ подтвердил, что различия в выживаемости в пользу линезолида оставались статистически значимыми после коррекции по исходным переменным (отношение шансов — 2,2; 95% доверительный интервал 1,0–4,8; $p = 0,05$). Частота клинического излечения больных в подгруппе, в которой причинами осложнений были метициллинрезистентные стафилококки, для линезолида составила 59,0 % в сравнении с больными, у которых использовался ванкомицин, — 35,5 % ($p < 0,01$).

Что касается использования линезолида в педиатрии, в настоящее время известно о четырех больших сравнительных клинических исследованиях, проведенных у детей в возрасте до 17 лет (общее количество пациентов в завершенных исследованиях составляло 611) [28]. Исследования посвящены применению линезолида при внегоспитальной и нозокомиальной пневмонии, бактериемии, осложненных инфекциях кожи и подкожной клетчатки. В сравнении с использованием ванкомицина установлена лучшая эффективность линезолида в лечении инфекций, вызванных грамположительной полирезистентной флорой. В одном из метаанализов обобщены результаты 12 сравнительных исследований (линезолид сравнивали с гликопептидами или β-лактамами в лечении инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными бактериями). Массив исследуе-

мых составили более 6 тыс. пациентов. Линезолид продемонстрировал сравнимую эффективность при лечении пневмонии и сепсиса, лучшую — при лечении осложненных инфекций кожи и подкожной клетчатки.

Терапевтическая тактика и метод антибактериальной терапии при бактериальных осложнениях у детей с онкогематологическими заболеваниями

Любой эпизод фебрильной лихорадки с повышением аксиллярной температуры до 38°C дважды в течение 1 сут. или однократно до $38,5^{\circ}\text{C}$ и больше у ребенка со злокачественным новообразованием или гемобластозом в состоянии нейтропении является поводом для подтверждения (или исключения) синдрома системного воспалительного ответа (СВО), ассоциированного с бактериемией, и назначения необходимых терапевтических мероприятий. Большинство онкобольных детей с развившейся инфекцией на фоне нейтропении госпитализируются в онкологические стационары. Во время осмотра необходимо помнить о стертых клинических проявлениях инфекций, развившихся на фоне нейтропении.

При госпитализации пациента с лихорадкой на фоне нейтропении в соматические стационары требуется соблюдение ряда принципов. Необходима повторная оценка состояния больного для выявления симптомов нарушения жизненно важных функций, поскольку инфекционный процесс у таких больных может иметь фульминантное течение. В план обследования обязательно включается проведение рентгенографии органов грудной клетки, визуализация возможных очагов инфекции (включая придаточные пазухи носа). Недопустимым является внутримышечное введение препаратов. Для выявления системного воспалительного ответа на бактериемию (или фунгемию) осуществляют мониторинг пациента, регистрируя в состоянии покоя после устранения гипертермии число сердечных сокращений. Параллельно с бактериологическим исследованием крови определяется С-реактивный протеин и прокальцитонин.

Для принятия решения о наличии дифференцируемого состояния при параллельной регистрации С-реактивного протеина и прокальцитонина достаточно отклонения от диагностического порога в сторону повышения одного (любого) из двух перечисленных признаков:

— если уровень С-реактивного протеина равен или превышает диагностический порог ($6,4 \cdot 10^{-2}$ г/л), то у пациента имеет место СВО, связанный с микробиологическим событием. Процедуру распознавания прекращают, ограничивая исследование регистрацией С-реактивного протеина. Выполняют соответствующие терапевтические мероприятия (лечение бактериального осложнения);

— если уровень С-реактивного протеина $6,3 \cdot 10^{-2}$ г/л и менее, но выше, чем его значения в норме ($0,5 \cdot 10^{-2}$ г/л), имеющейся информации недостаточно для принятия решения. Процедуру повторяют при наличии лихорадки до 38°C или гипотермии через 12–24 ч, или дополнительно определяется уровень прокальцитонина. Прокальцитонин — биомаркер синдрома СВО. Являясь предшественником гормона кальцитонина, прокальцитонин лишен гормональной активности. Повышение концентрации прокальцитонина происходит при тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе, то есть при синдроме СВО бактериальной этиологии. Для этих состояний характерен уровень прокальцитонина более 2 нг/мл. Следует отметить, что измерение уровня прокальцитонина может служить дифференциально-диагностическим тестом, поскольку показано, что при грибковых и вирусных инфекциях повышения концентрации прокальцитонина не происходит.

При развитии лихорадки антибактериальная терапия должна быть начата в максимально сжатые сроки. До начала антибактериальной терапии необходимо взятие посевов крови, мокроты, мазка из зева и очагов инфекции. Следует подчеркнуть, что именно выбор антибактериальных средств наиболее сложен в лечении бактериальных осложнений у детей с онкологическими заболеваниями, так как чаще всего они вызываются антибиотикорезистентной флорой (метициллинрезистентными стафилококками, энтерококками и т.д.), при которой используемые в обычных ситуациях антибиотики неэффективны. Более того, так называемые антибиотики резерва — защищенные амоксициллины, цефалоспорины, полусинтетические аминогликозиды и фторхинолоны III, IV поколений, карбапенемы — в большинстве случаев действуют целенаправленно, на определенную флору, определение которой не только сложно и порой невозможно, но и занимает значительное время — не менее 5–6 дней.

К антибактериальным препаратам, рекомендованным в международной практике к применению при развитии бактериальных процессов у детей, больных онкогематологическими заболеваниями, и отсутствии данных о характере этиологически значимой флоры, относится антибиотик из группы оксазолидинонов — линезолид [22]. Выявлено его антимикробное действие в отношении практически всех аэробных и анаэробных грамположительных бактерий, включая метициллинрезистентные виды стрептококков, *Enterococcus faecium* [29]. В Украине препарат представлен препаратом Линелид. Поскольку линезолид (Линелид) обладает 100% биодоступностью, пересчета дозы при смене метода введения препарата (внутривенно или перорально) не требуется. Разовая доза препарата составляет 10 мг/кг, а при массе тела более 60 кг — 600 мг, кратность введения, учитывая фармакокинетические особен-

ности, зависит от возраста. Так, детям от 0 до 11 лет, исключая недоношенных новорожденных в первые 7 дней жизни, линезолид назначается 3 раза в день через 8 часов. Детям после 12 лет и подросткам — 2 раза в день. Недоношенным новорожденным (срок гестации менее 34 недель) в первые 7 дней — 2 раза в день через 12 часов. Однако при тяжелом состоянии недоношенного новорожденного и при неадекватном ответе на терапию линезолидом в первые 2–3 дня лечения возможно увеличение кратности введения до 3 раз в сутки. С другой стороны, у детей 5–11 лет при лечении неосложненных заболеваний кожи и ее придатков кратность можно уменьшить до 2 раз в сутки [22, 30]. Сегодня существует четкое мнение, что именно линезолид является новым антибактериальным препаратом, способным решить большинство проблем, связанных с лечением инфекций, вызванных в первую очередь устойчивыми грамположительными микроорганизмами.

Первые оксазолидиноны были синтезированы еще в конце 1970-х годов, в ходе их последующей химической модификации были получены два сходных соединения — линезолид и эспирезолид. Линезолид, обладающий более благоприятными фармакологическими характеристиками, прошел все стадии доклинических и клинических испытаний и в 2000 г. был разрешен в США для медицинского применения [31]. Линезолид оказался первым антибактериальным препаратом с принципиально новым механизмом действия. Линезолид ингибирует биосинтез белка, однако по конкретному механизму действия препарат отличается от всех известных ингибиторов этого процесса, чем и объясняется отсутствие перекрестной резистентности с большинством антибиотиков. Блокада синтеза белка происходит на одном из самых ранних этапов — связывания N-формилметионил-t-РНК с бактериальной рибосомой [32].

К наиболее важным с практической точки зрения характеристикам линезолида относится его активность в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов — стафилококков и энтерококков, и особенно их метициллинрезистентных штаммов [33]. Причем препарат проявляет одинаковый уровень активности в отношении как чувствительных штаммов, так и устойчивых к оксациллину, аминогликозидам, фторхинолонам, макролидам и гликопептидам. Большую активность линезолид проявляет в отношении *Streptococcus pneumoniae*.

Из других грамположительных микроорганизмов чувствительность к линезолиду проявляют *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* и *Rhodococcus* spp.; некоторую чувствительность — отдельные виды микоплазм. Достаточный уровень чувствительности к линезолиду проявляют и грамотрицательные бактерии: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* spp., *Bordetella pertussis* и *B.parapertussis*, *Neisseria gonorrhoeae*. Значительный

интерес представляет высокая активность линезолида в отношении большинства анаэробов. Препарат продемонстрировал бактерицидный эффект при генерализованной энтерококковой инфекции, вызванной ванкомицинустойчивым штаммом, у мышей на фоне нейтропении [34], такой же эффект наблюдали при экспериментальном эндокардите у кроликов [35].

В качестве одной из вероятных причин наличия у линезолида бактерицидной активности *in vivo* рассматривают способность препарата ингибировать продукцию микроорганизмами факторов вирулентности. Показано, что под действием препарата, даже в субингибирующих концентрациях, происходит резкое снижение продукции стафилококками таких важных факторов вирулентности, как гемолизин и коагулаза [36]. Обнаружена также ингибция продукции факторов вирулентности (пирогенного экзотоксина, стрептолизина-О и ДНКазы) стрептококками [37]. Определенное клиническое значение может также иметь мощный постантибиотический эффект, проявляемый Линезолидом в отношении грамположительных микроорганизмов как *in vitro*, так и *in vivo*.

Максимальные концентрации, достижимые в сыворотке крови, практически одинаковы при приеме препарата внутрь и при внутривенном введении. Важным параметром является способность линезолида проникать в жидкость, выстилающую альвеолы, где концентрация препарата превышает сывороточную.

Линезолид доступен в лекарственных формах для внутривенных инфузий (раствор) и для приема внутрь (таблетки или гранулы для приготовления суспензии). При приеме внутрь линезолид легко всасывается, его биодоступность составляет 100 %. Прием пищи замедляет всасывание препарата, однако биодоступность при этом не изменяется.

Основными показаниями для клинического применения линезолида являются инфекции, вызываемые полирезистентными грамположительными микроорганизмами [38] — метициллинрезистентными стафилококками, ванкомицинрезистентными энтерококками. В то же время при лечении пневмококковой пневмонии, осложненной бактериемией, клиническая эффективность линезолида была значимо выше, чем у цефалоспоринов [39], а резистентность к нему встречается крайне редко — не более чем в 0,4 % случаев применения препарата [40].

На основании результатов доклинического и клинического изучения линезолида были сформулированы следующие показания для его применения:

— инфекции, вызванные ванкомицинустойчивыми энтерококками, включая случаи, сопровождающиеся бактериемией;

— нозокомиальные пневмонии, вызванные метициллинчувствительными и метициллинрезистентными штаммами *Staphylococcus aureus*. При

доказанной или вероятной смешанной инфекции (грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы) необходима комбинированная терапия;

— внебольничная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, в том числе осложненная бактериемией.

Вполне очевидно, что для детализации и возможного расширения показаний для применения линезолида потребуется некоторое время, однако уже сегодня имеется обширная сфера для его применения, в частности при инфекционных заболеваниях, вызванных грамположительными, в том числе и множественно-устойчивыми микроорганизмами, осложняющих онкогематологические заболевания у детей.

Список литературы

- ВОЗ. Информационный бюллетень № 331. Пневмония, ноябрь 2013. — <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru>.
- Козлов Р.С. Проблема антибиотикорезистентности в педиатрии // РМЖ. — 2014. — № 3.
- Козлов Р.С., Чагарян А.Н., Козлова Л.В., Муравьев А.А. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2011. — № 13 (2). — С. 177-187.
- Grigoryan L., Burgerhof J.G., Haaijer-Ruskamp F.M., Degener J.E., Deschepper R., Monnet D.L. et al., SAR group. Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use? // J. Antimicrob. Chemother. — 2007. — Vol. 59. — P. 152-6; doi: 10.1093/jac/dkl457 pmid: 17124192.
- Таточенко В.К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. — М., 2008.
- Jantausch B.A., Deville J., Adler S. et al. Linezolid for the treatment of children with bacteremia or nosocomial pneumonia caused by resistant Gram-positive bacterial pathogens // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — 22. — 164-71.
- Surgical Sites Top List of Hospital-Acquired Infections. ID-Week 2013. Abstract 497. Presented October 3, 2013.
- Klugman K.P. Пневмококковая резистентность к антибиотикам // *Clin. Microb. Rev.* — 1990. — Vol. 3. — P. 171-196.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2010. — Т. 12, № 4.
- Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee // *JAMA*. — 1995. — 274. — 639-644.
- Vincent J.L. Microbial resistance: lessons from EPIC study. European prevalence of infection // *Intensive Care Med.* — 2000. — 26, 1. — 3-8.
- Возрастающая угроза антимикробной резистентности. Возможные меры. ВОЗ 2013. — http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44812/16/9789244503188_rus.pdf.
- Lovering A.M., Zhang J., Bannister G.C. et al. Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2002. — 50. — 73-77.
- Буслаева Г.Н. Перспективы использования линезолида в педиатрической практике // *Педиатрия*. — 2005. — № 2. — С. 75-80.
- Wisplinghoff H., Seifert H., Tallent S.M. et al. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — 22. — 686-91.
- Whitener C.J., Park S.Y., Browne F.A. et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the absence of vancomycin exposure // *Clin. Infect. Dis.* — 2004. — 38. — 1049-55.
- Chang S., Sievert D.M., Hageman J.C. et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — 348. — 1342-47.
- Qazi S. et al. Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia (GAPP): Report of an informal consultation. Geneva, World Health Organization, 2008. — http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596336_eng.pdf.
- Дмитриева Н.В., Петухов И.Н., Смалянская А.З. и др. Эпидемиологическая структура и чувствительность к антибиотикам основных возбудителей инфекционных осложнений в онкологической клинике. — М., 1999. — 67 с.
- Бондарь В.Г., Васильев В.В., Остапенко Ю.В., Лисовенко Н.И., Макарова Е.Н. Профилактика инфекционных осложнений у больных злокачественными новообразованиями // *Медицина неотложных состояний*. — 2005. — № 1.
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р. Профилактика и лечение инфекционных осложнений у детей со злокачественными опухолями. Роль педиатра // *Практика педиатра*. — 2009. — С. 38-44.
- Какунин А.М., Черновецкий М.А., Захаревич В.И., Литунская Л.Г., Дунаев И.А., Дмитриев В.В. Метод диагностики септических осложнений и профилактика внутрибольничных инфекций на основе рациональной антибактериальной терапии у детей со злокачественными новообразованиями и гемобластозами. Инструкция по применению. — Минск, 2010. — 15 с.
- Hiramatsu K., Cui L., Kuroda M., Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Trends Microbiol.* — 2001. — Vol. 9, № 10. — 486-493.
- Esen S., Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2004. — 36 (2). — 144-148.
- Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба» // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2010. — Т. 12, № 4.
- Новиков Ю.К. Клиническая значимость грамотрицательных бактерий в пульмонологии // *РМЖ*. — 2004. — № 6.
- Wunderink R.C., Rello J., Cammarata S.K., Croos-Dabbera R.V., Kollef M.H. Линезолид в сравнении с ванкомицином. Анализ двух двойных слепых исследований пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus* // *Therapia*. — 2013. — № 3 (78). — P. 1-8.
- Дяченко В.В. Линезолид в клинической практике // *Therapia*. — 2013. — № 1 (76). — С. 1-3.
- Birmingham M.C., Rayner C.R., Meagher A.K. et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infection: experience from a compassionate-use program // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — 36. — 159-68.
- Lyseng-Williamson K.A., Goa K.L. Linezolid. In infants and Children with Severe Gram-Positive infections // *Pediatr. Drugs*. — 2003. — 5. — 419-29.
- Сидоренко С.В. Антибактериальная терапия: кризис жанра или свет в конце туннеля? / С.В. Сидоренко // *Русский медицинский журнал*. — 2004. — № 4. — С. 18-22.
- Swaney S.M., Aoki H., Ganoza M.C. et al. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria // *Antimicrob. Chemother.* — 1998. — 42. — 3251-55.
- Буслаева Г.Н. Антибиотик нового класса линезолид в лечении инфекций, обусловленных резистентными стафилококками у детей // *Фарматека*. — 2005. — № 9. — С. 44-49.
- Zurenko G.E., Yagi B.H., Schaadt R.D., Allison J.W., Kilburn J.O., Glickman S.E., Hutchinson D.K., Barbachyn M.R., Brickner S.J. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1996. — 40. — 839-845.

35. Oramas-Shirey M.P., Buchanan L.V., Dileto-Fang C.L., Dailey C.F., Ford C.W., Batts D.H., Gibson J.K. Efficacy of linezolid in a staphylococcal endocarditis rabbit model // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2001. — 47. — 349-352.

36. Gemmell C., Ford C. Expression of virulence factors by Gram-positive cocci exposed to sub-MIC levels of linezolid. Abstract 1537 of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999 September 26-29, San Francisco.

37. Coyle E.A., Cha R., Rybak M.J. Influences of Linezolid, Penicillin, and Clindamycin, Alone and in Combination, on Streptococcal Pyrogenic Exotoxin A Release // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* — 2003. — 47. — 1752.

38. Gerson S.L., Kaplan S.L., Bruss J.B. et al. Hematologic Effects of Linezolid: Summary of Clinical Experience // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* — 2002. — 46. — 2723-6.

39. Cammarata S.K., Bermudez M., Golin V. et al. Comparison of linezolid versus ceftriaxone/cefepodoxime in the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia [abstract]. 9th International Congress on Infectious Diseases; 2000; Apr 10-13, Buenos Aires, 182.

40. Pharmacia & Upjohn Company. Zyvox: linezolid injection, linezolid tablets, linezolid for oral suspension package insert. — Kalamazoo, MI: Pharmacia & Upjohn Company, 2002.

Получено 27.12.14 ■

Чернишова О.Є.

Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького, м. Красний Лиман

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ПРОВЕДЕННЯ АДЕКВАТНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ БАКТЕРІАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ОНКОЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ

Резюме. Одна з головних причин ускладненого перебігу онкогематологічних захворювань у дітей — розвиток на фоні специфічної хіміотерапії бактеріальних ускладнень, що викликаються антибіотикорезистентною флорою. У роботі розглядаються можливості вибору раціонального антибактеріального лікування даної категорії хворих.

Ключові слова: онкогематологія, діти, бактеріальні ускладнення, антибіотики.

Chernyshova O.Ye.

Donetsk National Medical University named after M. Gorkyi,
Krasny Lyman, Ukraine

TOPICAL ISSUES OF ADEQUATE ANTIBIOTIC THERAPY OF BACTERIAL COMPLICATIONS OF PEDIATRIC CANCER DISEASES

Summary. One of the main causes of morbidity in children with cancer blood diseases is development bacterial complications against the specific chemotherapy that are caused by antibiotic-resistant flora. The paper deals with a rational choice of antibiotic treatment of these patients.

Key words: cancer blood diseases, children, bacterial complications, antibiotics.