© *Коллектив авторов, 2007*

Н.В. Белобородова, Д.А. Попов, Т.Ю. Вострикова

ГОСПИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ, ВЫЗВАННЫЕ «ПРОБЛЕМНЫМИ» ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ КОККАМИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН
(директор — акад. РАМН Л.А. Бокерия), Москва

Проведено сравнительное исследование in vitro активности линезолида по отношению к различным штаммам грамположительных метициллинрезистентных кокков: *Staph. epidermidis* (n=60), *Ent. faecalis* (n=14), *Ent. faecium* (n=16). Штаммы выделены из клинических образцов пациентов отделения реанимации (крови, мокроты, мочи, отделяемого из раны, клапанов сердца). Также проанализированы результаты лечения линезолидом госпитальных инфекций у 85 оперированных на сердце детей в возрасте от 2 дней до 16 лет, в том числе у 46 (54%) новорожденных и детей раннего возраста. Выделены 3 ведущие нозологические формы инфекций: 1) бактериемия, связанная с данными возбудителями; 2) поверхностная и глубокая инфекция в области хирургического вмешательства; 3) госпитальная ИВЛ-ассоциированная пневмония. Линезолид назначался в следующих ситуациях: 1) почечная недостаточность или высокий риск ее развития; 2) отсутствие эффекта от предшествующей терапии ванкомицином; 3) аллергические реакции и другие нежелательные явления при попытке лечения ванкомицином. Линезолид вводили внутривенно капельно: у детей до 11 лет – в дозе 30 мг/кг/сут, старше 11 лет – 20 мг/кг/сут. В исследованиях in vitro активность линезолида в отношении исследованных штаммов стафилококков и энтерококков составила 100%, что сравнимо с активностью ванкомицина, и превосходила активность рифампицина и фузидина (63% и 50% чувствительных штаммов соответственно). Полученные результаты послужили основанием для использования линезолида при инфекциях, вызванных «проблемными» кокками. Опыт применения линезолида у детей раннего возраста свидетельствует о его высокой эффективности при лечении госпитальных инфекций, вызванных данными возбудителями. На фоне применения линезолида у детей не регистрировалось побочных реакций, которые требовали бы отмены препарата. Высокая антимикробная активность, клиническая эффективность и безопасность – эти три характеристики являются основанием для включения линезолида в формуляр антибактериальных препаратов, применяемых у новорожденных и детей раннего возраста для лечения инфекций, вызванных «проблемными» грамположительными кокками (метициллинрезистентными стафилококками и полирезистентными энтерококками).

Authors performed comparative study of Linesolode activity in vitro against different strains of gram-positive Methicillin-resistant cocci: *Staph. epidermidis* (n=60), *Ent. faecalis* (n=14), *Ent. faecium* (n=16). Cultures were obtained from biologic fluids of intensive care unit patients (blood, sputum, urine, wound secretion, heart valves). Authors also analyzed results of nosocomial infections treatment by Linesolode after cardiac surgery. 85 children aged 2 days –16 years old were examined, including 46 neonates and infants (54% of cases). Nosocomial infection was presented as 3 nosologic forms: 1) bacteriemia due to above-mentioned agents; 2) superficial and profundus infection of incisional wound; 3) nosocomial ventilator-associated pneumonia. Linesolide was used in next situations: 1) renal failure or high risk of its development; 2) noneffective precursory treatment by Vancomycin; 3) allergic reactions and other side effects during Vancomycin treatment. Linesolode was used as intravenous infusion: 30 mg/kg/24h in children 0–11 years old and 20 mg/kg/24h in patients > 11 years old. Linesolode activity in vitro against studied strains of Staphylococci and Enterococci was 100% (comparable with Vancomycin activity) and exceeded activity of Rifampicin and Fusidin (63% and 50% of sensitive strains correspondingly). These results permitted to recommend Linesolide usage in cases of infections due to «problem» cocci. Experience of linesolide usage in infants testifies to its high efficacy in cases of nosocomial infections due to above-mentioned agents. There were no side effects required drug withdrawals during treatment by Linesolide. High antibacterial activity, clinical efficacy and safety- these characteristics of Linesolide permit to include it into official list of antibiotics for treatment of neonates and infants in cases of infections due to «problem» gram-positive cocci: Methicillin-resistant staphylococci and multiresistant enterococci.

Общемировой тенденцией в последние годы является возрастание частоты госпитальных инфекций (ГИ), которые заняли лидирующие позиции среди причин летальности в стационаре. При этом «зоной особого риска» являются хирургические отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в которых концентрируются наиболее тяжелые пациенты. Среди причин этой ситуации особое значение придается утяжелению контингента больных, возрастанию хирургической активности с одновременным усложнением характера выполняемых операций, а также росту инвазивности лечения в целом. Селекции «проблемных» госпитальных штаммов микроорганизмов закономерно способствует мощный антибактериальный прессинг, неизбежный в медицине критических состояний.

Особую важность проблема ГИ имеет в педиатрии и неонатологии. Новорожденные и дети раннего возраста, в силу присущих им анатомо-физиологических особенностей, составляют группу риска по развитию инфекции, поэтому даже в хорошо оснащенных клиниках наблюдается высокий процент инфекционных осложнений. Так, в США средняя кумулятивная частота внутрибольничных инфекций (ВБИ), развившихся непосредственно в неонатальных и педиатрических ОРИТ, составляет 14,1% случаев на 100 пациентов [1]. По данным другого многоцентрового исследования, проведенного в Швейцарии (7 детских клиник), частота ГИ составила в среднем 6,7% (от 1,4% до 11,8%) [2].

Среди лекарственных препаратов, часто назначаемых в ОРИТ, антибиотики (АБ) относятся к одним из наиболее востребованных. В Западной Европе проведено многоцентровое исследование EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care), в котором проанализированы данные, полученные за одни сутки от 10 038 пациентов, находившихся в 1417 ОРИТ 17 стран. Оказалось, что 44,8% больных имели клинические признаки инфекционного процесса. При этом антибактериальную терапию получали 62,3% больных, причем больше половины (51%) – комбинации из двух и более препаратов [3]. Безусловно, применение АБ не только оправдано у пациентов в ОРИТ, более того, доказано, что адекватная АБ-терапия сегодня является самым реальным способом снижения летальности среди тяжелого контингента больных. Однако в то же время широкое применение АБ является основной причиной роста резистентности госпитальной микрофлоры, селекции мульти- и даже панрезистентных штаммов микроорганизмов.

Грамположительные кокки снова лидируют

Структура возбудителей ГИ в каждом конкретном ОРИТ вариабельна во времени и зависит от ряда факторов, наиболее важными из которых, помимо глобальных тенденций, являются профильность отделения, контингент больных в конкретном лечебном учреждении и политика АБ-терапии в данном отделении/стационаре. В настоящее время к «традиционным» госпитальным патогенам в ОРИТ принято относить грамотрицательные энтеро- и неферментирующие бактерии. В то же время важно отметить существование глобальных тенденций по смене лидирующих возбудителей ВБИ в ОРИТ, что определяется формированием новых механизмов АБ-резистентности. Одной из таких тенденций, наиболее ярко проявляющихся в хирургических стационарах, является повсеместный рост инфекций, вызываемых грамположительными кокками (чаще стафилококками, реже энтерококками). Так, к 2000 г. доля грамположительного сепсиса в США возросла до 52,1%, в то время как грамотрицательные микроорганизмы вызывали только в 37,6% его случаев [4]. Отчасти это можно объяснить расширением использования имплантируемых устройств, протезов, синтетических и композитных материалов и др. Стафилококки являются лидирующими возбудителями при инфекциях кожи и мягких тканей, раневых инфекциях, а также доминируют в этиологии бактериемий и инфекционного эндокардита. В последнее время значительно возросло значение коагулазонегативных стафилококков, в частности *S. epidermidis*, в качестве возбудителей ГИ. Приводим результаты скрининга этиологической структуры бактериемий, проведенного Кабинетом рациональной антибиотикотерапии Департамента здравоохранения г. Москва в 9 отделениях реанимации и интенсивной терапии для новорожденных (2002–2003 гг., неопубликованные данные). При исследовании 895 образцов крови от новорожденных с подозрением на бактериемию рост микроорганизмов получен в 23–51% случаев (в зависимости от профиля отделения), причем среди положительных гемокультур доля грамположительных кокков в среднем составила 75%. Среди грамположительных кокков в подавляющем большинстве случаев выделялись коагулазонегативные стафилококки: 205/232 – 88%.

Возрастание значимости кокковых инфекций обусловлено также тем, что в последние годы наблюдается распространение штаммов так называемых «проблемных» или метициллинрезистентных стафилококков (MRS), которые устойчивы ко всем β-лактамным антибиотикам (природным и полусинтетическим пенициллинам, цефалоспоринам, карбапенемам), а также энтерококков с множественной АБ-резистентностью. Такие штаммы, помимо резистентности к β-лактамам, часто характеризуются ассоциированной устойчивостью и к другим антибактериальным препаратам (макролидам, аминогликозидам и др.). Клиническое значение энтерококков, ранее часто считавшихся индифферентными сапрофитами, в настоящее время подвергается серьезной переоценке; в частности, доказана их роль при инфекционном эндокардите, глубоких раневых процессах, реже – при ИВЛ-ас-

социированной пневмонии, вторичном менингите у новорожденных и др.

Универсальный механизм метициллинрезистентности заключается в экспрессии пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), имеющих сниженную аффинность к β-лактамам. При этом нарушается связывание молекулы β-лактамного АБ и ПСБ [5].

В настоящее время практически повсеместно наблюдается тенденция к увеличению распространенности метициллинрезистентных клонов. Так, по данным последнего опубликованного отчета Американской национальной программы надзора за госпитальными инфекциями (NNIS), из протестированных 22 899 штаммов золотистого стафилококка, выделенных от пациентов отделений интенсивной терапии, 52,9% были метициллинрезистентными. «Проблемные» коагулазонегативные стафилококки встречались еще чаще – 76,6% из 13 553 изолятов. Важно отметить, что, согласно приведенному отчету, из исследованных 14 140 штаммов энтерококков 13,9% были резистентными, в том числе к ванкомицину [6]. Практически аналогичная ситуация наблюдается и в европейских странах: по данным многоцентрового исследования (24 центра из 9 стран Европы, а также Турции и Израиля), проведенного в 2006 г., 31,4% из протестированных 1479 клинических штаммов золотистого стафилококка были «проблемными», то есть MRSA. Как и в Америке, в Европе распространенность метициллинрезистентности среди коагулазонегативных стафилококков выше, чем среди *S. aureus*, а именно 74,6% (388 штаммов из 520 исследованных) [7].

Клиническая значимость феномена метициллинрезистентности весьма велика. Мета-анализ, объединивший данные 31 исследования, в которых описаны 3963 случая бактериемий, вызванных *S. aureus*, показал, что при выделении MRSA летальность статистически значимо выше, чем при выделении чувствительных штаммов золотистого стафилококка (ОР=1,93; 95% ДИ=1,54–2,42) [8]. Судить о масштабах проблемы можно также по результатам анкетирования 7 детских клинических больниц, проведенного сотрудниками Кабинета рациональной антибиотикотерапии Департамента здравоохранения г. Москва в 2005–2006 гг. В указанный период получены извещения о 49 случаях сепсиса у детей, в том числе 31 эпизод (63%) зарегистрирован у детей в возрасте до 1 года. В комплексной терапии использовались разные АБ, всего более 20 названий препаратов. Анализ показал, что наиболее часто назначаемым АБ был препарат резерва для лечения «проблемных» кокковых инфекций – ванкомицин. Он применялся в комплексной терапии тяжелых инфекций и сепсиса у 18/49 детей (37%). У 7/49 (14%) в связи с противопоказаниями к назначению ванкомицина проводилась терапия линезолидом.

Особую тревогу вызывает тот факт, что метициллинрезистентные штаммы «вышли» за пределы стационаров и теперь все чаще обусловливают внебольничные инфекции. Наиболее неблагоприятная в этом плане ситуация имеет место в США. Так, по данным одного из исследований, частота внебольничных инфекций, ассоциированных с MRSA, составила от 18 до 25,7 случаев на 100 000 населения, причем эти инфекции развивались значимо чаще у детей младше 2 лет (ОР=1,51; 95% ДИ=1,19–1,92). Анализ также показал, что в 73% случаев выделенный возбудитель был резистентен к назначенной АБ-терапии [9].

Носительство «проблемных» стафилококков часто выявляется у кардиохирургических пациентов. Этот факт подтверждают результаты проведенного нами исследования микробной колонизации слизистых оболочек (нос, зев, прямая кишка) у 126 детей с факторами риска, направленных на операцию по поводу врожденных пороков сердца (ВПС). К факторам, повышающим вероятность колонизации «проблемными» полирезистентными микроорганизмами, относили АБ-терапию в ближайшем анамнезе, недавно перенесенные бактериальные инфекции, стационарное лечение и др. Выявлено, что у этих детей естественные биоценозы, особенно кишечник, часто являются резервуарами резистентных штаммов еще на дооперационном этапе. Так, MRS выделены в 57 случаях, то есть у 45% обследованных детей, в том числе колонизация MRS слизистых оболочек носа отмечалась в 21 случае (17%), зева – в 14 случаях (11%), прямой кишки – в 49 случаях (39%). По крайней мере, у каждого 5-го ребенка (в 22% случаев) обнаружено одновременное заселение 2 и более локусов «проблемными» стафилококками. Выделенные MRS оказались устойчивыми к большинству АБ и были чувствительны лишь к фузидиевой кислоте (80%), рифампицину (90%), ванкомицину (100%) и линезолиду (100%) [10]. В послеоперационном периоде эти микроорганизмы, колонизирующие слизистые оболочки ослабленных пациентов, становятся потенциальными возбудителями инфекционных осложнений.

Антибактериальная терапия «проблемных» кокковых инфекций

Арсенал доступных антибактериальных средств, который может быть использован при инфекциях, вызванных метициллинрезистентными грамположительными кокками, достаточно ограничен. Чаще всего применяется ванкомицин, реже – рифампицин и фузидиевая кислота. Существуют данные о потенциальной in vitro активности моксифлоксацина, однако в педиатрической практике «новые» фторхинолоны не разрешены для применения.

При выборе эффективного препарата из названных выше на практике нередко возникает ряд серьезных проблем, связанных с ограничением показаний к применению того или иного АБ в конкретной клинической ситуации. Так, в част-

ности гликопептид ванкомицин, являющийся «золотым стандартом» лечения инфекций, вызванных метициллинрезистентными стафилококками, плохо проникает в ткани, а также в силу выраженной нефротоксичности ограниченно применим при почечной недостаточности. Отсутствие лекарственной формы для энтерального применения заставляет расширять показания к катетеризации центральных и периферических вен, что повышает риск суперинфекции и является некомфортным для больного ребенка. Тем не менее, ввиду отсутствия до недавних пор равноценной альтернативы, ванкомицин очень широко применялся во всем мире. К сожалению, в США имела место порочная практика использования гликопептидов в ветеринарной практике, что повлекло за собой появление ванкомицинрезистентных штаммов энтерококков и штаммов стафилококков с промежуточной чувствительностью к ванкомицину, распространение которых в настоящее время представляет собой реальную угрозу.

Еще один препарат, достаточно высокоактивный в отношении «проблемных» кокков – рифампицин, также имеет ряд ограничений из-за потенциальной гепатотоксичности. В силу своих фармакодинамических особенностей, рифампицин ускоряет печеночный метаболизм ряда лекарственных препаратов, что часто является нежелательным. К тому же на фоне применения рифампицина может развиться резистентность.

Фузидиевая кислота является достаточно активным противококковым препаратом, относительно безопасным для применения у детей. Отсутствие лекарственной формы для парентерального введения ограничивает ее применение в качестве базисного препарата при тяжелых инфекциях. При приеме *per os* из-за плохих органолептических свойств препарата у детей иногда возникают сложности (тошнота, отказ от приема препарата, рвота), что снижает надежность терапии даже при высокой чувствительности возбудителя к АБ.

Описанные особенности традиционных противококковых АБ (ванкомицина, рифампицина, фузидина) и описанные выше ограничения к их применению приобретают наибольшее значение в педиатрической практике, когда такие свойства препаратов, как эффективность и безопасность, выходят на первый план.

Новые возможности антимикробной терапии

Важным шагом в решении проблемы тяжелых грамположительных инфекций является внедрение в клиническую практику препарата группы оксазолидинонов – линезолида. Этот АБ обладает практически 100% антибактериальной активностью в отношении грамположительных стафилококков (в равной мере как метициллинчувствительных, так и метициллинрезистентных), энтерококков, а также анаэробов, высокой биодоступностью, способностью проникать в ткани и жидкости организма, создавать там концентрации, адекватные для подавления микроорганизмов, а также характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью, что особенно важно в педиатрической и неонатологической практике.

Антимикробная активность линезолида обусловлена ингибированием синтеза белка в бактериальных клетках за счет необратимого связывания с 30S- и 50S-субъединицами рибосом на раннем этапе трансляции, в результате чего нарушается процесс образования 70S-комплекса и формирование полипептидной цепи. Этот механизм принципиально отличается от действия других АБ, также подавляющих синтез белка, чем объясняется отсутствие перекрестной устойчивости линезолида с этими антибактериальными препаратами [11].

По результатам многоцентрового исследования, включающего 141 медицинский центр США и Канады, где были протестированы более 20 000 штаммов грамположительных микроорганизмов, линезолид подавлял рост не только MRS, пенициллинрезистентных пневмококков, но и ванкомицинрезистентных энтерококков и других проблемных грамположительных кокков [12]. В другом крупном международном исследовании, объединившем данные более 60 исследовательских центров по всему миру, на материале 8089 клинических изолятов грамположительных микроорганизмов (метициллинчувствительных и резистентных стафилококков, энтерококков, пневмококков, зеленящих и β-гемолитических стрептококков), также подтверждена приближающаяся к абсолютной *in vitro* активность линезолида в отношении всех исследованных штаммов – резистентность составила лишь 0,09% за счет энтерококков [15].

Линезолид обладает благоприятными фармакокинетическими характеристиками. Пероральная лекарственная форма линезолида практически полностью абсорбируется при приеме внутрь, биодоступность приближается к абсолютной. Прием пищи не оказывает влияния на степень всасывания. Линезолид хорошо проникает в различные органы и ткани, где создает концентрации, достигающие 70% от сывороточных. Очень важной является способность линезолида накапливаться в вегетациях на клапанах сердца при инфекционном эндокардите [14, 15]. Препарат имеет два пути выведения (почечный и печеночный), поэтому коррекция его дозы у больных с почечной или печеночной недостаточностью не требуется. Лечение линезолидом характеризуется высоким уровнем безопасности. Наличие внутривенной и пероральной лекарственных форм делает возможным проведение ступенчатой терапии [11].

Наш первый опыт клинического применения линезолида, обобщенный в опубликованной ранее статье, показал, что этот препарат является оптимальной альтернативой ванкомицину, особенно в случаях нежелательности назначения последнего [16].

Линезолид зарегистрирован FDA в 2000 г., а в конце того же года зарегистрирован для применения в России. В апреле 2004 г. Министерством здравоохранения разрешено использование линезолида в отечественной педиатрической практике, в том числе у новорожденных (Зивокс, раствор для инфузий, рег. номер П№014286/01–2002).

Цель настоящей статьи – продемонстрировать возможности и результаты применения линезолида у детей самого высокого риска.

Опыт применения линезолида у детей в ОРИТ

Внедрению линезолида в клиническую практику ОРИТ предшествовало локальное микробиологическое исследование с целью микробиологического обоснования применения линезолида у детей с кардиохирургической патологией. Ниже приведены данные проведенного нами сравнительного исследования *in vitro* активности линезолида и ряда других АБ в отношении 90 последовательных штаммов грамположительных метициллинрезистентных кокков: *Staphylococcus epidermidis* (n=60), *Enterococcus faecalis* (n=14), *Enterococcus faecium* (n=16). Штаммы выделены из клинических образцов пациентов ОРИТ: из крови (n=45), мокроты (n=32), мочи (n=5), раны (n=5), клапанов сердца (n=3). Показано, что линезолид, аналогично ванкомицину, был активен в отношении 100% исследованных штаммов стафилококков и энтерококков, превосходя по активности такие противококковые препараты, как рифампицин и фузидин (суммарно 63% и 50% чувствительных штаммов соответственно). Полученные результаты послужили основанием для использования линезолида как надежного препарата при инфекциях в ОРИТ, вызванных MRS и энтерококками.

В течение 2006 г. в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН линезолид применялся для лечения ГИ различной локализации у 85 детей в возрасте от 2 дней до 16 лет, что составило 2,5% от общего числа оперированных в этом году детей. Новорожденных и детей раннего возраста было 46 (54%). При постановке диагноза использовали классические клинические и лабораторно-инструментальные (в том числе микробиологические) методы исследования. Показаниями для назначения линезолида были грамположительные и микст-инфекции, протекающие с участием «проблемных» стафилококков и энтерококков. Среди «проблемных» кокков, в качестве клинически значимых чаще других выделялись метициллинрезистентные коагулазонегативные стафилококки: *S. epidermidis* (MRSE), *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, реже – полирезистентные энтерококки *E. faecium* и *E. fecalis*. Важно подчеркнуть, что метициллинрезистентные *S. aureus* (MRSA), которые доминируют среди возбудителей ГИ в США, в нашей стране значительно менее актуальны, в частности, в нашем лечебном учреждении послеоперационные инфекции, связанные с *S. aureus*, регистрируются крайне редко.

Традиционно в этих ситуациях используют ванкомицин; у детей исследуемой группы линезолид назначался как альтернатива ванкомицину при наличии, по крайней мере, одной из следующих ситуаций:

– почечная недостаточность или высокий риск ее развития (предшествующая патология почек, нарушение выделительной функции почек, ухудшение биохимических показателей в динамике, массивная гемотрансфузия, длительное искусственное кровообращение и др.) – с учетом потенциальной нефротоксичности ванкомицина;

– отсутствие эффекта от предшествующей терапии ванкомицином (сохранение или нарастание признаков воспалительного процесса, связанного с грамположительными кокками, несмотря на проводимое лечение ванкомицином в течение 5–7 дней), что можно связать с неудовлетворительной проникающей способностью ванкомицина;

– аллергические реакции и другие нежелательные явления при попытке лечения ванкомицином.

Во всех случаях дети находились в тяжелом состоянии в ОРИТ, поэтому использовалась парентеральная форма препарата: линезолид вводили внутривенно капельно, у новорожденных и детей до 11 лет – в суточной дозе 30 мг/кг, разделенной на 3 введения, у остальных – 20 мг/кг/сут в 2 введения. Переход на пероральное введение (суспензия, таблетки) обычно рекомендуется при улучшении состояния больного, переводе его из ОРИТ в обычное отделение, если остается необходимость продолжения курса лечения линезолидом (так называемая ступенчатая терапия).

При анализе контингента больных детей, которым применялся линезолид, выделены 3 ведущие нозологические формы инфекций, послуживших показаниями для выбора этого АБ:

1) бактериемия, связанная с «проблемными» грамположительными кокками;

2) поверхностная и глубокая инфекция в области хирургического вмешательства (стернотомная рана): как для лечения, так и для профилактики при отсроченном ушивании грудины (пояснение далее в тексте);

3) госпитальная ИВЛ-ассоциированная пневмония.

Клиническое обоснование для применения линезолида у детей при перечисленных показаниях проиллюстрировано ниже на конкретных клинических примерах.

Бактериемия или циркуляция жизнеспособных бактерий в крови является достаточно частым клиническим феноменом, регистрируемым у тяжелых больных, особенно в ОРИТ. Как отмечалось выше, в последние годы в этиологии бактериемий ведущие позиции занимают грамположительные кокки. По данным микробиологического мониторинга в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, в 2006 г. частота выделения грамположительных гемокультур составила 49,6% (183/369); в их этиологической структуре 103/183 (56,3%) было

представлено коагулазонегативными стафилококками (*S. epidermidis, S. haemolyticus, S. saprophyticus*). Последние в 90% случаев были резистентными к метициллину, то есть соответствовали определению «проблемных» кокков.

Оценка диагностической значимости положительной гемокультуры всегда проводится в сопоставлении с клинической картиной заболевания, лабораторными и инструментальными данными, а в последние годы – и с учетом результатов мониторинга объективных маркеров системного воспаления. В НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с этой целью применяется тест на уровень прокальцитонина (PCT) в крови. Повышенный уровень PCT (в норме – до 0,5 нг/мл), а также нарастание его в динамике, что совпадает по времени с положительной гемокультурой, свидетельствуют о клинической значимости бактериемии и прямых показаниях к эскалации антибактериальной терапии.

Ранее нами проведен анализ течения послеоперационного периода и исходов у 87 больных (взрослых и детей) с сепсисом и бактериемией в сочетании с высоким уровнем PCT (>2 нг/мл). Анализ показал, что при грамположительной бактериемии летальность составила 12/22–54,2%, то есть была не ниже, а даже несколько выше, чем при грамотрицательной бактериемии (соответственно 33/65–50,7%). Получены данные, что в группе детей (преимущественно среди новорожденных с тяжелыми ВПС) с сепсисом, документированной грамположительной бактериемией и высоким уровнем PCT>2 нг/мл (одновременно) показатель летальности был еще выше и составил 7/11 – 63,6%. Приведенные факты еще раз подтверждают актуальность госпитальных грамположительных бактериемий и реальные трудности терапии.

Девочка П., 1 г. 2 мес., поступила 16.08.2006 для оперативного лечения по поводу сложного ВПС (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, атрезия трехстворчатого клапана, гипоплазия правого желудочка, комбинированный стеноз легочной артерии, функционирующий системно-легочный анастомоз слева). 24.08.2006 выполнена паллиативная операция в условиях искусственного кровообращения и гипотермии – перевязка ранее наложенного анастомоза, наложение двунаправленного кавапульмонального анастомоза. Гемодинамика улучшилась, однако послеоперационный период осложнен: на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности с 11-х суток после операции у ребенка отмечалась лихорадка с лейкоцитозом до $43 \cdot 10^9$/л со сдвигом влево, тест на PCT – 5,21 нг/мл, диагностированы пневмония, сепсис. Посевы мокроты, крови – отрицательные. Проводимая массивная антибактериальная терапия (цефуроксим, далее последовательно цефоперазон/сульбактам, ципрофлоксацин, меропенем+ванкомицин) позволила стабилизировать состояние ребенка, однако на 48-е сутки после операции вновь отмечено повышение температуры тела до фебрильных цифр, что сопровождалось нарастанием признаков интоксикации, воспалительными изменениями в общем анализе крови и новым виражом уровня PCT. В посеве крови выделен штамм метициллинрезистентного эпидермального стафилококка (чувствительный к ванкомицину, доксициклину, моксифлоксацину, линезолиду). В соответствии с рабочим алгоритмом выбора АБ в ОРИТ, в связи с клинической неэффективностью ванкомицина внутривенно назначен линезолид в дозе 30 мг/кг/сут, разделенной на 3 введения. На фоне терапии линезолидом признаки воспаления быстро регрессировали, к 4-м суткам лечения нормализовалась температура тела, ребенок переведен из отделения реанимации в профильное хирургическое отделение, где лечение линезолидом продолжено (общий курс составил 8 сут.). После окончания АБ-терапии посев крови отрицательный, тест на PCT – 0,11 нг/мл. Ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии 01.11.2006 на 69-е сутки после операции.

В качестве комментария хотелось бы добавить, что развитие бактериемии и сепсиса у ребенка, исходно находившегося в тяжелом состоянии, перенесшего операцию в условиях искусственного кровообращения с последующим длительным периодом интенсивной терапии вследствие полиорганной недостаточности, носило жизнеугрожающий характер. Необходимо отметить, что описанный эпизод бактериемии развился на фоне массивной комбинированной АБ-терапии карбапенемом и гликопептидом (меропенем + ванкомицин). Применение линезолида даже после неоднократных курсов АБ, в том числе препаратов резерва самого широкого спектра, оказалось эффективным и позволило добиться выздоровления данного ребенка.

Профилактика раневой инфекции. Выполнение «больших» хирургических операций у новорожденных и детей раннего возраста сопряжено с высоким риском развития полиорганной недостаточности. Ряд сложных ВПС у новорожденных и детей раннего возраста характеризуется развитием синдрома «тесного» средостения в раннем послеоперационном периоде вследствие отека тканей, что обусловливает необходимость выполнения отсроченного ушивания грудины (обычно на 2–3-е сутки после основного этапа операции). При этом для поддержания стернотомной раны в разведенном состоянии устанавливают специальную распорку, а раневую поверхность закрывают временной заплатой из синтетического материала. Данный прием позволяет избежать развития сердечной недостаточности, обусловленной компрессией органов средостения, однако сопряжен с высоким риском присоединения инфекции за счет практически неизбежной контаминации обширной раневой поверхности микрофлорой кожных покровов. Поэтому в схему интенсивной терапии пациентов с разведенной грудиной показано включение антибактериального препарата, активного в отношении грамположительных кокков.

При назначении антибактериальной терапии необходимо учитывать высокую вероятность кон-

таминации раны и развития раневой инфекции, связанной с резистентным возбудителем. Так, по нашим данным, в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН в 2004–2006 гг. более 70% штаммов коагулазонегативных стафилококков и 40% штаммов *S. aureus*, выделенных при раневых инфекциях, обладали устойчивостью к метициллину, то есть относились к группе «проблемных».

Девочка Ч., 25 сут., поступила 14.11.2006 для оперативного лечения по поводу транспозиции магистральных артерий, дефекта межжелудочковой перегородки. Из анамнеза – ребенок перенес гипоксию в родах, ИВЛ в течение 5 сут, по поводу пневмонии с 4-х суток жизни проводилась АБ-терапия (цефоперазон + амикацин), далее последовательно имипенем, цефотаксим (курс последнего закончен за 2 дня до настоящей госпитализации). При поступлении в нашу клинику взяты посевы для выявления патологической колонизации, позднее получены подтверждения, что слизистая оболочка зева массивно колонизирована «проблемными» микроорганизмами – метициллинрезистентным эпидермальным стафилококком. В связи с экстренностью оперативного вмешательства предоперационная селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта не проводилась, периоперационная АБ-профилактика – цефепим (с учетом «антибактериального» анамнеза).

Ребенок оперирован в условиях гипотермического искусственного кровообращения, выполнена радикальная коррекция порока, для профилактики синдрома «тесного» средостения грудина превентивно не ушивалась. К 3-м суткам послеоперационного периода на фоне стабилизации гемодинамики предпринята попытка ушивания грудины, однако при этом развилась фибрилляция желудочков, потребовавшая проведения реанимационных мероприятий, включавших прямой массаж сердца и повторное разведение грудины. На 5-е сутки после операции у ребенка отмечается подъем температуры тела до 38,5 °С на фоне умеренно выраженных воспалительных изменений в общем анализе крови. Status localis: мягкие ткани в области стернотомной раны умеренно гиперемированы, повязка промокает серозно-геморрагическим отделяемым. С учетом высокого риска развития раневой инфекции (неушитая грудина на фоне выраженной сердечной недостаточности, перенесенные реанимационные мероприятия) и потенциальной опасности назначения нефротоксичных антибиотиков (ванкомицина) на фоне полиорганной дисфункции, начата терапия линезолидом – внутривенно 30 мг/кг/сут в 3 введения. В последующем – положительная динамика, лихорадка купирована, на 4-е сутки лечения линезолидом грудина ушита, начата активизация ребенка. Девочка выписана на 32-е сутки после операции. Стернотомная рана зажила первичным натяжением, визуально и пальпаторно кожный шов эластичный.

Госпитальная пневмония. В этиологической структуре пневмоний, развивающихся в ОРИТ, преобладают грамотрицательные возбудители, однако в последние годы наблюдается увеличение количества эпизодов пневмоний, вызываемых стафилококками. Следует отметить, что стафилококковые пневмонии у детей клинически протекают тяжело, с выраженными явлениями общей интоксикации, быстрым распространением и генерализацией процесса, а также склонностью к абсцедированию. Нередко послеоперационная пневмония у детей сопровождается бактериемией, что, по данным литературы, ухудшает прогноз.

Как и при инфекциях другой локализации, среди штаммов стафилококка, выделенных из мокроты, высок процент резистентности к метициллину – он превышает 90% для коагулазонегативных стафилококков и составляет около 40% для *S. aureus* (данные НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН в 2004–2006 гг.). Высокая вероятность участия метициллинрезистентных штаммов в развитии госпитальной пневмонии должна учитываться при назначении эмпирической АБ-терапии.

Важным аргументом в пользу выбора линезолида вместо ванкомицина являются данные о более высокой выживаемости пациентов с ИВЛ-ассоциированной грамположительной госпитальной пневмонией, леченных линезолидом. Так, выживаемость составила 92/130 (70,8%) в группе ванкомицина и 108/134 (80,6%) – в группе линезолида (p=0,07). Достоверные различия в выживаемости больных получены при пневмониях, вызванных MRSA: в группе ванкомицина выжили 29/47 (61,7%), а в группе линезолида – 37/44 (84,1%) (p=0,02) [17].

Девочка О., 10 мес., оперирована по поводу ВПС – аномального отхождения левой коронарной артерии от легочной артерии (синдром Бланда–Уайта–Гарленда). Ребенок трижды госпитализировался в различные лечебные учреждения, где лечился по поводу сердечной недостаточности, пневмонии, получал АБ различных групп (цефалоспорины, аминогликозиды). При поступлении ребенок находился в критическом состоянии по основному заболеванию в связи с наличием тяжелой сердечной недостаточности. При обследовании выявлены локальные рубцовые изменения в области верхушки и переднебоковой стенки левого желудочка сердца – свидетельство перенесенного инфаркта миокарда. В связи со сложностью анатомии порока от радикальной коррекции решено воздержаться, по жизненным показаниям выполнена операция трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации миокарда (создание при помощи ЭКГ-синхронизированного высокоэнергетического лазера нескольких десятков каналов в миокарде, вокруг которых впоследствии образуется сеть мелких сосудов, улучшающих кровоснабжение сердечной мышцы). Послеоперационный период протекал с тяжелой сердечной и дыхательной недостаточностью, с постепенной стабилизацией состояния, однако к 16-м суткам отмечено ухудшение состояния, что было связано с развитием ИВЛ-ассоциированной пневмонии. Назначена эмпирическая терапия (ципрофлоксацин в комбинации с ванкомицином). На фоне проводимой терапии сохранялись лихорадка и лейкоцитоз, при очередном рентгенологическом исследовании в

верхней доле правого легкого обнаружена полость абсцесса 15 мм в диаметре с небольшим количеством жидкости. Посев мокроты роста не дал, в посеве крови – *Enterococcus faecium* и *Enterobacter cloacae*. В связи с тяжестью состояния ребенка и отсутствием эффекта от проводимой ранее АБ-терапии проведена ее коррекция – назначена комбинация линезолида и цефоперазона/сульбактама. На этом фоне признаки инфекционного токсикоза регрессировали, повторные посевы крови и мокроты отрицательные, отмечена положительная динамика рентгенологической картины органов дыхания. Длительность курса АБ-терапии в режиме линезолид+цефоперазон/сульбактам составила 21 сут, пневмония купирована. Нежелательных явлений, связанных с АБ-терапией, не зарегистрировано.

Заключение

Опыт применения линезолида у детей раннего возраста свидетельствует о том, что данный препарат обладает высокой эффективностью при лечении ГИ, связанных с «проблемными» грамположительными кокками. На фоне применения линезолида у детей не регистрировалось побочных реакций, которые требовали бы отмены препарата. Важным свойством линезолида, выгодно отличающего его от ванкомицина, является хорошая способность проникать в ткани, в частности, в ткань легких, что является определяющим при выборе препарата для лечения пневмонии и глубокой раневой инфекции.

Высокая антимикробная активность, клиническая эффективность и безопасность – эти три характеристики линезолида являются основанием для его включения в формуляр антибактериальных препаратов, применяемых у новорожденных и детей раннего возраста для лечения инфекций, вызванных «проблемными» грамположительными кокками (метициллинрезистентными стафилококками и полирезистентными энтерококками).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Banerjee S.N., Grohskopf L.A., Sinkowitz-Cochran R.L., Jarvis W.R.* National Nosocomial Infections Surveillance System; Pediatric Prevention Network. Incidence of pediatric and neonatal intensive care unit-acquired infections. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2006; 27(6):561–570.
2. *Muhlemann K., Franzini C., Aebi C. et al.* Prevalence of nosocomial infections in Swiss children's hospitals. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2004; 25(9):765–771.
3. *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; 23–30; 274(8):639–644.
4. *Martin G.S. et al.* The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N. Engl. J. Med. 2003; 17;348(16):1546–1554.
5. *Hiramatsu K., Cui L., Kuroda M., Ito T.* The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol. 2001; 9(10):486–493.
6. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am. J. Infect. Control. 2004; 32(8):470–485.
7. *Sader H., Rhomberg P. Fritsche T., Jones R.* Update on daptomycin activity and spectrum when tested against Gram-positive strains collected in European medical centres (2006). // Abstracts of 17th ECCMID, 2007. – P. 1828.
8. *Cosgrove S.E., Sakoulas G., Perencevich E.N. at al.* Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Clin. Infect. Dis. 2003; 1; 36(1):53–59.
9. *Fridkin S.K., Hageman J.C., Morrison M. et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1436–1444.
10. *Белобородова Н.В., Маркова Т.В., Кузнецова С.Т.* Изучение микробной колонизации у детей с врожденными пороками сердца. Детские болезни сердца и сосудов. 2004; 2:63–69.
11. *Norrby R.* Linezolid – a review of the first oxazolidinone. Expert Opin. Pharmacother. 2001; 2(2): 293–302.
12. *Ballow C.H., Jones R.N., Biedenbach D.J.* North American ZAPS Research Group. A multicenter evaluation of linezolid antimicrobial activity in North America. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2002; 43(1): 75–83.
13. *Ross J., Fritsche T., Sader H., Jones R.* Linezolid susceptibility testing results in Europe: report from the Worldwide ZAAPS Programme (2003). // Abstracts of 15th ECCMID, 2005. – P. 1864.
14. *Bouza E., Munoz P.* Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies. Clin. Microbiol. Infect. 2001; 7, Suppl. 4:75–82.
15. *Perry C.M., Jarvis B.* Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. Drugs. 2001; 61(4): 525–551.
16. *Белобородова Н.В., Кузнецова С.Т., Вострикова Т.Ю. и др.* Первый опыт клинического применения нового антибиотика линезолида в кардиохирургии. Антибиотики и химиотерапия. 2003; 8: 11–16.
17. *Kollef M.H., Rello J., Cammarata S.K. at al.* Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. Intensive Care Med. 2004; 30(3): 388–394.