

С.П. Кривопустов, д.м.н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Антибіотикорезистентність у педіатрії. Роль фітотерапії з доведеною ефективністю

Антибіотикорезистентність (АБР) залишається глобальною й вкрай актуальною проблемою сучасності. Як свідчать статистичні дані, щороку у світі через АБР гине не менше 700 тис. осіб; за прогнозами експертів, у 2050 р. цей показник становитиме 10 млн осіб на рік (O'Neill J., 2014).



С.П. Кривопустов
Д.м.н., професор

➔ Доведено, що самі бактерії винайшли антибіотики (АБ) і відразу ж навчилися виробляти до них резистентність приблизно 2-2,5 млрд років тому (Spellberg B. et al., 2013; Bhullar K. et al., 2012; Spellberg B., 2016). Так, при вивченні печер у Нью-Мехіко, які протягом 4 млн років були приховані від людей, висіяли безліч мікроорганізмів, більшість з яких мали резистентність хоча б до одного сучасного АБ, а деякі були стійкими до декількох АБ (Bhullar K. et al., 2012; Spellberg B., 2016).

Про ризик розвитку стійкості бактерій (стрептококу) до АБ (пеніциліну) попереджав ще Alexander Fleming у своїй Нобелівській лекції 11 грудня 1945 року. За даними Центрів з контролю та профілактики захворювань США, інфекції, які викликає стійкий *Streptococcus pneumoniae*, призводять майже до 7 тис. смертей на рік (CDC, 2013; Lee Ventola C., 2015).

Відомо, що 25 тис. смертей на рік у країнах Європейського Союзу обумовлені АБР (European Commission, 29 червня 2017 року).

На VIII Європейському конгресі педіатрів (8th Europaediatrics Congress), що відбувся 7-10 червня 2017 року в Бухаресті (Румунія), Harel Seidenberg (Німеччина) навів дані з роботи Jessica Warner (Newsweek, 2017) щодо небезпеки бактерій, стійких до АБ, саме для педіатрії. Так, дослідники з Case Western Reserve University School of Medicine (США) проаналізували результати досліджень пацієнтів із 48 дитячих лікарень. 3-поміж приблизно 107 тис. випадків інфекцій, викликаних *Enterobacteriaceae*,

у 724 випадках виділено штами, стійкі до багатьох ліків. Відсоток інфекцій, резистентних до АБ, зріс з 0,2% у 2007 р. до 1,5% – у 2015 р., і ця динаміка дуже турбує фахівців.

Слід пам'ятати, що бактеріальні інфекції є реальною загрозою для людства (Spellberg B., Gilbert D., 2014). Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC, 2013) класифікують збудники на такі, що несуть найбільшу, невідкладну загрозу та вимагають негайного реагування (urgent), серйозну загрозу (serious), та такі, що мають третій клас загрози (concerning threats).

До першої групи належать *Clostridium difficile*, карбапенемрезистентні штами *Enterobacteriaceae* (CRE), резистентна *Neisseria gonorrhoeae*.

До другої – мультирезистентні штами *Acinetobacter*, резистентні штами *Campylobacter*, флуконазолрезистентні гриби *Candida*, *Enterobacteriaceae*, які продукують β-лактамази розширеного спектра (ESBLs), ванкоміцинрезистентні ентерококи (VRE), мультирезистентні штами *Pseudomonas aeruginosa*, резистентні штами *Salmonella* (не тифоїдні), резистентні штами *Salmonella typhimurium*, резистентні штами *Shigella*, метицилінрезистентні штами *Staphylococcus aureus* (MRSA), резистентні штами *Streptococcus pneumoniae*, резистентні мікобактерії.

До третьої – ванкоміцинрезистентні штами *Staphylococcus aureus* (VRSA), еритромицинрезистентні штами *Streptococcus* групи А, кліндаміцинрезистентні штами *Streptococcus* групи В.

Необхідно відокремлювати терміни «антибіотикорезистентність» та «антибіотикотолерантність» (можливість вижити мікроорганізму в присутності АБ). Толерантність означає стійкість на рівні популяції мікроорганізмів й не є генетично детермінованою. Важливими механізмами, які обумовлюють АБР, є персистенція, багатоклітинність та утворення біоплівки (Сазькин Ю.О., Егоров А.М., 2003; Самарин Д.В., 2009; Brauner A. et al., 2016).

Резистентність мікроорганізмів до АБ може бути природною та набутою. Головними механізмами стійкості бактерій до АБ є: ферментна інактивація АБ, модифікація мішені його дії, активне виведення АБ з мікробної клітини, зміна проникності зовнішньої мембрани мікробної клітини, формування метаболічного шунта (Hegde S. et al., 2005; Nikaido H., 2009; van Hoek A. et al., 2011). В основі механізму поширення генів АБР між бактеріями лежить обмін плазмідами і кон'югативними транспозонами. Високі рівні АБР у грамнегативних бактерій обумовлені їх здатністю детоксикувати АБ у периплазматичному просторі (Самарин Д.В., 2009; Супотницький М.В., 2011).

Одним із шляхів розв'язання проблеми є розробка нових АБ. У лютому 2017 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) опублікувала перелік пріоритетних патогенів, які мають загрозу для людства та які треба враховувати при створенні нових антимікробних засобів. Акцент, зокрема, був зроблений на грамнегативних збудниках, що мають стійкість до кількох АБ.

До критично високого рівня пріоритетності віднесені карбапенемрезистентні штами *Acinetobacter baumannii*, карбапенемрезистентна *Pseudomonas aeruginosa*, карбапенемрезистентні та стійкі до цефалоспоринов третьої генерації штами *Enterobacteriaceae*.

До високого рівня – ванкоміцинрезистентний *Enterococcus faecium*, метицилінрезистентний та середньочутливий або стійкий до ванкоміцину *Staphylococcus aureus*, кларитроміцинрезистентний *Helicobacter pylori*, фторхінолонрезистентні штами *Campylobacter spp.*, фторхінолонрезистентні штами *Salmonella spp.*, фторхінолонрезистентна та стійка до цефалоспоринов третьої генерації *Neisseria gonorrhoeae*.

До середнього рівня пріоритетності – пеніцилінчутливий *Streptococcus pneumoniae*, ампіцилінрезистентний *Haemophilus influenzae*, фторхінолонрезистентні штами *Shigella spp.*

Зважаючи на це, цікавим є відкриття теїксобактину. АБ виробляє ґрунтова бактерія *Eleftheria terrae* з класу β-протеобактерій (Ling L.L. et al., 2015).

У стратегії стримування поширення АБР неможливо переоцінити раціональне використання АБ у медицині, зокрема в педіатрії. ВООЗ (2016) підкреслює, що медичні працівники мають призначати АБ лише в тих випадках, коли в них дійсно є необхідність, а також пояснювати пацієнтові, як правильно приймати АБ, та попереджати про можливі наслідки неправильного застосування.

Оптимізація використання АБ входить до стратегічних завдань, затверджених Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я у травні 2015 р. у Глобальному плані дій стосовно стійкості до протимікробних препаратів. Із 2015 р. Всесвітній тиждень раціонального використання АБ

відбувається під гаслом «Антибіотики: використовуйте з обережністю». Координації дій щодо боротьби з АБР було приділено належну увагу й під час сесії Генеральної Асамблеї ООН у вересні 2016 р.

У 2017 р. ВООЗ переглянуло перелік головних лікарських засобів (WHO Model List of Essential Medicines; WHO Model List of Essential Medicines for Children). Важливий акцент було зроблено на стратегії стримування АБР, проведено розподіл антибактеріальних засобів на 3 групи:

- Access (доступу) – для пріоритетного використання та лікування поширених інфекцій (безумовно, при наявності відповідних показань);
- Watch (спостереження) – АБ вибору та резерву для деяких інфекцій;
- Reserve (резерву) – препарати останнього ряду для лікування вкрай важких інфекцій, коли інші антимікробні засоби є неефективними.

Слушними є рекомендації Асоціації фахівців з інфекційного контролю та епідеміологічного нагляду (APIC – The Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, 2014). Так, доцільно, щоб пацієнти запитували: «Чи дійсно мені потрібен АБ? Чи можу явилікуватися без нього? Які можливі побічні ефекти або лікарські взаємодії засобу? Про які побічні ефекти я повинен вам повідомити? Як ви дізналися, яка саме в мене інфекція? Я розумію, що АБ не мають активності щодо вірусних інфекцій».

Також APIC запропонувала правило «АВС» для антибіотикотерапії (АБТ):

- А (ask) – запитайте, чи АБ є необхідними;
- В (bacteria) – АБ знищують тільки бактерії і не впливають на віруси;
- С (complete the course) – треба завершити курс лікування, навіть якщо ви почуваєте себе краще.

Вважають, що остання теза є дискусійною, оскільки існують дослідження стосовно доцільності короткого курсу АБТ при деяких гострих інфекціях (Spellberg B., 2016).

Не потрібно призначати АБ при вірусних інфекціях у дітей, зокрема застуді, гострому вірусному риносинуситі, гострому фарингіті (якщо він не стрептококовий), більшості випадків гострого бронхіту. У цьому разі важливими є рекомендації з догляду за дитиною, симптоматичні засоби за показаннями (наприклад, антипіретики), достатньо широко використовують фітотерапію з доведеною ефективністю.

Щодо гострого риносинуситу (ГРС), то АБ показані лише при бактеріальному риносинуситі, головними етіологічними чинниками якого є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*; ступінь та рівень доказовості АБТ у дітей при цьому А, Іа (Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al., 2012).

Більше того, користь АБ навіть при бактеріальному синуситі є предметом дискусії. Так, J.M. Garbutt і співавт. (2001) у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні в дітей з гострим синуситом не виявили переваг АБ порівняно з плацебо. Це узгоджується з даними I.G. Williamson і співавт. (2007) щодо пацієнтів віком ≥16 років.

J. Young і співавт. (2008) при дослідженні дорослих із клінічно діагностованим ГРС з'ясували, що NNT (number

needed to treat), тобто кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати АБ, щоб вилікувати одного пацієнта, в середньому становить 15; для хворих із гнійним затіканням по стінці глотки – 8. Кокранівський огляд M. B. Lemiengre і співавт. (2012) підкреслює, що потенційну користь АБ при лікуванні ГРС у дорослих слід розглядати в контексті поширеності побічних ефектів.

Nelson Textbook of Pediatrics (20-те видання) зазначає, що 50-60% дітей з гострим бактеріальним синуситом одужують без АБТ (Pappas D.E., Hendley J.O., 2016).

Понад усякий сумнів, АБ не показані при ГРС вірусної етіології, а саме він переважно має місце в дітей з інфекцією верхніх дихальних шляхів, серед збудників якої домінують риновірус, коронавірус, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус, віруси грипу, парагрипу тощо. При ГРС вірусної етіології в дітей широко застосовують фітотерапію з доведеною ефективністю.

Так, накопичено досвід клінічного використання в дітей віком понад 2 роки фітонірингового препарату Синупрет®, який містить стандартизовані за складом ключових біологічно активних сполук рослинні компоненти: корінь генціани, квітки первоцвіту із чашечкою, траву шавлю, квітки бузини, траву вербени. Йому притаманні протиінфекційні властивості – як противірусні (Glatthaar-Saalmuller et al., 2011; Seifert et al., 2012 та ін.), так і антибактеріальні (Ismail C., 2005; Maune S. et al., 2005; Munch G., 2012 та ін.).

Це відбувається на тлі комплексної багатоцільової дії Синупрету, яка також включає протизапальні, секретолітичні та імунні ефекти (Bauer et al., 2011; Virgin et al., 2011; Kreindler et al., 2012; Rossi et al., 2012; Seifert S. et al., 2014; Zhang et al., 2014 та ін.). Вкрай важливо, що зазначені ефекти є дозозалежними (Glatthaar-Saalmuller et al., 2011; Rossi et al., 2012).

Це підкреслює доцільність використання в дітей ≥ 12 років такої лікарської форми, як Синупрет® екстракт (BNO 1016), де концентрація діючих речовин у 4 рази вище, ніж у Синупрет® форте.

Загалом Синупрет® рекомендується як монотерапія при всіх клінічних варіантах негнійних форм ГРС, що запобігає поліпрагмазії з усіма її негативними наслідками (Попович В.І. і співавт., 2013). Його багатовекторний вплив має важливе значення в етіопатогенетичній фітоніринговій терапії гострих вірусних та гострих поствірусних риносинуситів; засіб також використовується в комплексному лікуванні разом з АБ при бактеріальних риносинуситах. Синупрет® довів свою ефективність та продемонстрував хороший профіль безпеки (Oliff et al., 2009; Passali et al., 2015 та ін.).

Прикладом необґрунтованого використання АБ у педіатрії є гострий бронхіт. Вірусна етіологія патології має місце приблизно в 90% хворих (Patrick L. Carolan, 2006). Безумовно, також слід пам'ятати і про *Chlamydomphila*, *Mycoplasma*, *Bordetella pertussis* та *Bordetella parapertussis*.

Антимікробні препарати, як правило, не повинні використовуватися при гострому бронхіті в дітей, переважна більшість випадків якого має вірусну етіологію (Albert R.H. et al., 2010). Лікареві слід пам'ятати, що відходження мокротиння зеленого кольору не є показанням для призначення АБ у дитини при бронхіті, якщо відсутні ознаки пневмонії (Christakis D.A. et al., 2005; Shields M.D. et al., 2008).

Існує досвід клінічного використання в дітей віком >1 року фітонірингового препарату Бронхипрет®, який містить стандартизований за складом біологічно активних речовин екстракт трави чебрецю та коренів первоцвіту або екстракт трави чебрецю та листів плюща (залежно від лікарської форми). Він має комплексну багатоцільову дію, яка включає секретолітичний, протизапальний, бронхолітичний, противірусний та протимікробний ефекти. Застосовується при запальних захворюваннях дихальних шляхів, що супроводжуються утворенням мокротиння та кашлем. Ефективність Бронхипрету доведено в численних роботах (Ismail C. et al., 2003; Kemmerich V. et al., 2006; Marzian O., 2007; Kammerer S., 2010 тощо). До речі, продемонстровано й антибактеріальний його вплив (Seemann et al., 1996; Christoffel et al., 1999).

Під час круглого столу (журнал «Современная педиатрия» № 1 (57), 2014) було розглянуто проблему АБР та можливості фітотерапії в лікуванні респіраторних інфекцій у дітей. Професор О.Є. Абатуров (ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України») підкреслив, що призначення антибактеріальних засобів при гострій респіраторній патології в більшій мірі є питанням етіологічної діагностики.

Безсумнівно, там, де дійсно необхідні АБ, не потрібно шукати їм альтернативу. Значення антимікробних препаратів для практики педіатрії переоцінити неможливо. Постійне вдосконалення знань у галузі раціональної АБТ – обов'язок кожного клініциста. Неприпустимо необґрунтоване використання АБ при поширених захворюваннях вірусної етіології в дітей.

Narel Seidenberg на 8th Europaediatrics Congress підкреслив, що в стратегії запобігання поширенню АБР вкрай важливе значення має навчання професіоналів системи охорони здоров'я, зміна їх ставлення до призначення АБ.

Особливий інтерес викликають фітотерапевтичні засоби з доведеною ефективністю, які активізують неспецифічні захисні механізми організму дитини, характеризуються протиінфекційною активністю і мають хороший профіль безпеки. Безсумнівно, при ГРС та бронхіті в дітей з гострою респіраторною вірусною інфекцією в лікуванні обґрунтованим є використання вищезазначеної рослинної терапії. ■

Список літератури знаходиться в редакції.