

УДК 616.5-002.524+616.61:616.98-08:618.5

А.Ю. Лиманская, Ю.В. Давыдова, Е.В. Шевчук

Эффективная терапия энтерококковой инфекции почек у женщин с люпус-нефритом в послеродовом периоде

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):14-17; doi 10.15574/PP.2016.66.14

Цель — изучить эффективность применения линезолида в лечении люпус-нефрита у женщин с системной красной волчанкой (СКВ) в послеродовом периоде.

Материалы и методы. Было обследовано 22 женщины с СКВ, имеющие клинические и лабораторные признаки люпус-нефрита различной степени активности. Всем женщинам проводился посев мочи с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам. В послеродовом периоде все женщины получали антибиотик линезолид в дозе 300 мг внутривенно 2 раза в день в течение 5 дней. После лечения были проведены контрольные посевы мочи.

Результаты. После лечения линезолидом в 100% случаев отмечено отсутствие значимого микробного роста в моче. Также отмечалось снижение протеинурии, улучшение показателей микроскопии осадка мочи.

Выводы. Быстрое развитие устойчивости микробной флоры требует применения антимикробных препаратов, эффективных при лечении энтерококков и не относящихся к группам, уже применявшимся во время данной беременности. Линезолид является высокоэффективным резервным антибиотиком, который следует использовать в отношении потенциально неразрешимых инфекций.

Ключевые слова: системная красная волчанка, послеродовый период, энтерококковая инфекция почек, лечение.

Введение

В настоящее время в мире инфекционные осложнения стоят на третьем месте в структуре материнской смертности (МС) и составляют 15%, а в развивающихся странах септический шок, связанный с септическим абортom и послеродовым эндометритом, по-прежнему занимает одно из ведущих мест, несмотря на значительный прогресс в отношении профилактики и лечения гнойно-септических осложнений в акушерстве [1–7].

Беременные с системной красной волчанкой (СКВ) относятся к группе высокого риска по развитию инфекционных осложнений. Это связано с иммуносупрессивным эффектом применяемых при данной патологии глюкокортикоидов, а также с часто высеваемыми в высоких титрах патогенными микроорганизмами в моче у женщин с наличием волчаночного нефрита (ВН).

Поражение почек является одной из наиболее серьезных проблем системной красной волчанки (СКВ). Более чем у 2/3 больных СКВ выявляются те или иные клинические и лабораторные признаки волчаночной нефропатии — от изолированной протеинурии до быстропрогрессирующего волчаночного гломерулонефрита [4]. Наиболее неблагоприятный жизненный прогноз наблюдается при наличии диффузно-пролиферативного (классификация ВОЗ, класс IV) и очагового (класс III) ВН, терминальная стадия почечной недостаточности может развиваться в течение пяти лет у 11–50% больных [1–3]. Несмотря на значительные успехи в лечении больных СКВ, терапия ВН остается одной из труднейших задач. Даже после внедрения в широкую практику подавляющих доз глюкокортикоидных препаратов и циклофосфамида поражение почек остается одной из главных причин летальности [5].

Нами накоплен большой опыт в лечении ВН у беременных с СКВ и в послеродовом периоде. При обследовании женщин в посевах мочи часто высеивается *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* в высоких титрах, что сопровождается лейкоцитурией, нередко — пиурией и требует срочного лечения. Во время беременности возможно использовать только узкий спектр антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, макролиды), однако энтерококки отличаются природной устойчивостью

к многим группам антимикробных препаратов. Применение этих групп препаратов приводит, в лучшем случае, к временному улучшению состояния и умеренному снижению микробного числа патогенного агента. По истечении определенного периода времени (4–6 недель) наблюдается рост титров энтерококков.

Особенности физиологии беременной женщины, в определенной степени, способствуют снижению активности СКВ. Это связано с началом функционирования желез внутренней секреции самого плода и, в частности, его надпочечников; повышением к этому времени чувствительности коры надпочечников беременной к адренокортикотропным гормонам; возрастанием под влиянием эстрогенов продукции транскортина, связывающего кортикостероиды, что замедляет их метаболизм в организме беременной. После родов все перечисленные благоприятные факторы исчезают, а одновременное начало лактации и связанная с ней гиперпролактинемия повышают риск обострения заболевания, в том числе и люпус-нефрита, в первые 2–3 месяца после родоразрешения, даже если на протяжении всей беременности сохранялась устойчивая ремиссия. Наличие хронической инфекции мочевой системы, особенно на фоне активности аутоиммунного процесса, обуславливает высокий риск возникновения послеродового эндометрита и других инфекционных акушерских осложнений. Возникает необходимость в применении иных антимикробных препаратов, эффективных при лечении энтерококков и не относящихся к группам антибиотиков, уже примененных во время данной беременности, в связи с выработкой резистентности.

В настоящее время грамположительные инфекции являются серьезной проблемой современной медицины, что обусловлено их преобладанием в этиологической структуре инфекционных заболеваний и значительным ростом резистентности этих микроорганизмов к широко используемым противомикробным средствам. Внедрение в клиническую практику представителя нового класса антибиотиков (оксазолидинонов) линезолида, который, обладая уникальным механизмом действия, не ведет к развитию перекрестной резистентности с другими антибиотиками, открывает перспективы успешного разрешения этой проблемы.

ЛИНЕЛИД

Linolid®

Линезолид
Раствор для инфузий (2 мг/мл)

**решение проблемы
резистентной Грам «+»
госпитальной инфекции**

600 мг / 300 мл



- Активен в отношении грамположительных бактерий, включая MRSA и VRE¹
- Высокая степень проникновения в ткани и жидкие среды организма²
- Не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью и лиц пожилого возраста¹
- Разрешен к применению у детей с первых дней жизни¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛИНЕЛИД®;
2. Vardakas et al. "Association of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects of Linezolid with Infection Outcome" K.Z. Current Drug Metabolism, 2009, 10, 2-12.

Информация о медицинском препарате ЛИНЕЛИД. Действующее вещество: линезолид. 1 мл раствора содержит 2 мг линезолида (в пересчете на 100 % вещество); Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства для системного применения. Код: АТС J01X X08. Показания. Лечение инфекций, вызванных чувствительными штаммами анаэробных или аэробных грамположительных микроорганизмов, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией, такие как: нозокомиальная (госпитальная) пневмония; внебольничная пневмония; инфекции кожи и мягких тканей; инфекции, вызванные энтерококками, включая резистентные к ванкомицину штаммы Ept. faecium и faecalis. Если возбудители инфекции включают грамотрицательные микроорганизмы, клинически показано назначение комбинированной терапии. Противопоказания: известная гиперчувствительность к линезолиду или к любому другому компоненту препарата. Линезолид не должен применяться у пациентов, принимающих любые медицинские препараты, подавляющие моноаминоксидазу А и В (например фенелзин, изонорбонсаид, селегилин, моклобемид) или в течение двух недель после приема таких препаратов. За исключением случаев, когда есть возможность тщательного наблюдения и мониторинга артериального давления, Линезолид не должен назначаться пациентам с такими сопутствующими клиническими состояниями или сопутствующим приемом препаратов: неконтролируемая артериальная гипертензия, феохромоцитома, карциноид, тиреотоксикоз, биполярная депрессия, шизоаффективные расстройства, острые эпизоды головокружения; ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-НТИ рецепторов серотонина (триптаны), прямые и косвенные симпатомиметики (включая адренергические бронходилататоры, псевдоэфедрин, фенилпропаноламины), вазопрессоры (эпинефрин, норэпинефрин), допаминергические соединения (допамин, добутамин), петидин или спиронон. Побочные реакции. Инфекции и инвазии: частые - кандидоз (в частности оральный и вагинальный кандидоз) или грибковые инфекции. Со стороны крови и лимфатической системы: нечастые (частоты в соответствии с клиническими сообщениями) - эозинофилия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. Психические расстройства: нечастые - бессонница. Со стороны нервной системы: частые - головная боль, изменения вкуса (металлический привкус); нечастые - головокружение, гипестезия, парестезия. Со стороны органа зрения: нечастые - ухудшение зрения. Со стороны органа слуха: нечастые - звон в ушах. Со стороны сердечнососудистой системы: нечастые - артериальная гипертензия, флебит / тромбоз флебита. Со стороны ЖКТ: частые - диарея, тошнота, рвота; нечастые - локальная или общая боль в животе, запор, сухость во рту, диспепсия, гастрит, глосит, ослабление стула, панкреатит, стоматит, расстройства или изменение цвета языка. Со стороны гепатобилиарной системы: частые - аномальные функциональные печеночные пробы. Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечастые - дерматит, чрезмерное потоотделение, зуд, сыпь, крапивница. Со стороны мочевыделительной системы: нечастые - полиурия. Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто - вульвовагинальные нарушения. Общие нарушения и нарушения в месте введения: нечастые - жар, усталость, боль в месте инъекции, усиление жажды, локальная боль.

Таблица 1

Спектр возбудителей, высеваемых в моче у женщин с люпус-нефритом до применения линезолида

Возбудитель, высеваемый в моче (титры)	Количество женщин, абс. (%)
<i>E. faecalis</i> – 100 x 10 ⁵ – 10 ⁶ /мл	18 (81,8)
<i>Staph. hemolit.</i> – 100 x 10 ⁴ – 10 ⁵ /мл	16 (72,7)
<i>Proteus spp.</i> – 100 x 10 ⁴ /мл	8 (36,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> – 100 x 10 ⁴ – 10 ⁵ /мл	12 (54,5)
<i>E. coli</i> – 100 x 10 ⁴ /мл	14 (63,6)
<i>Str. faecalis</i> – 100 x 10 ³ – 10 ⁵ /мл	11 (50)

Таблица 2

Спектр возбудителей, высеваемых в моче у женщин с люпус-нефритом после применения линезолида

Возбудитель, высеваемый в моче (титры)	Количество женщин, абс. (%)
<i>E. faecalis</i>	----
<i>Staph. saprophytis</i> – 100 x 10 ³ /мл	6 (27,2)
<i>Proteus spp.</i> – 100 x 10 ² /мл	2 (9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	----
<i>E. coli</i> – 100	----
<i>Str. faecalis</i>	----

Линезолид оказался первым антибактериальным препаратом с принципиально новым механизмом действия. Линезолид ингибирует сборку функционального иницирующего комплекса для синтеза белка, что предотвращает трансляцию РНК и по конкретному механизму действия отличается от всех известных ингибиторов этого процесса (макролидов, линкозамидов, хлорамфеникола, тетрациклинов и аминогликозидов), чем и объясняется отсутствие перекрестной резистентности с перечисленными антибиотиками.

Линезолид эффективен против всех клинически значимых грамположительных бактерий, клеточная стенка которых содержит толстый слой пептидогликанов и они не имеют наружной мембраны. К ним относят *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* (включая ванкомицин-устойчивые энтерококки), золотистый стафилококк (включая метициллин-устойчивый золотистый стафилококк, англ. MRSA), *Streptococcus agalactiae*, пневмококк, *Streptococcus pyogenes*, зеленящие стрептококки, *Listeria monocytogenes* и *Corynebacterium* (последние наиболее восприимчивы к линезолиду с минимальной ингибирующей концентрацией обычно ниже 0,5 мг/л) [4,5].

Линезолид прекрасно проникает в ткани и не требует уменьшения дозы при почечной недостаточности, что особенно важно для лечения женщин с люпус-нефритом.

Целью исследования было изучить эффективность применения линезолида (производство «Юрия-Фарм») в лечении люпус-нефрита у женщин с системной красной волчанкой в послеродовом периоде.

Материалы и методы

Было обследовано 22 женщины с СКВ, имеющие клинические и лабораторные признаки люпус-нефрита различной степени активности. Следует отметить, что

у 5 женщин с СКВ верификация диагноза люпус-нефрита устанавливалась путем биопсии почки во время беременности. Всем женщинам проводился посев мочи с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам. В послеродовом периоде все женщины получали антибиотик линезолид производства «Юрия-Фарм» в дозе 300 мг (0,2 г на 100 мл) внутривенно 2 раза в день в течение 5 дней. В период применения препарата грудное вскармливание прерывалось.

Результаты исследования

При исследовании посевов мочи у 22 женщин с СКВ были получены следующие результаты: у 18 (81,8%) женщин с люпус-нефритом высевался в моче *E. faecalis* в высоком титре (100 x 10⁵–10⁶/мл); у 16 (72,7%) – гемолитический стафилококк в таком же титре (100 x 10⁵–10⁶/мл). У более 50% женщин высевались *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli* (табл. 1). Следует отметить, что по результатам посевов в моче у женщин с люпус-нефритом всегда присутствовали несколько микроорганизмов.

Быстрое развитие устойчивости микробной флоры к антибактериальным препаратам, изменение спектра микроорганизмов, вызывающих микробно-воспалительный процесс в мочевой системе, продукция многими из них бета-лактамаз, создают трудности при выборе антибактериального препарата и делают традиционную терапию неэффективной. После применения линезолида в дозе 300 мг (0,2 г на 100 мл) внутривенно 2 раза в день в течение 5 дней были проведены контрольные посевы мочи (табл. 2).

Таким образом, после полученного лечения антибактериальным препаратом «Линезолид» в 100% случаев отмечено отсутствие значимого микробного роста в моче. Наблюдалось высевание сапрофитного стафилококка у 6 (27,2%) женщин в титрах, не требующих специальной терапии.

Следует отметить, что после применения линезолида отмечалось снижение протеинурии, улучшение показателей микроскопии осадка мочи: уменьшение лейкоцитурии, цилиндрурии.

Выводы:

1. Быстрое развитие устойчивости микробной флоры диктует необходимость назначения антибактериальных препаратов, эффективных при лечении энтерококков и не относящихся к группам, уже применявшимся во время данной беременности.

2. Основное показание линезолида – лечение тяжелых инфекций, вызванных грамположительными бактериями, устойчивыми к другим антибиотикам.

3. Препарат не должен применяться против бактерий, которые чувствительны к антибиотикам с более узким спектром действия.

4. Линезолид является «резервным антибиотиком», который следует использовать как препарат «последней инстанции» в отношении потенциально неразрешимых инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

- Munnur U. Management principles of the critically ill obstetric patients / U. Munnur, V. Bandi, K. K. Guntupalli // Clin. Chest Med. — 2011. — Vol. 32 (1). — P. 53–60.
- Neligan P. J. Clinical review: Special populations critical illness and pregnancy / P. J. Neligan, J. G. Laffey // Crit. Care. — 2011. — Vol. 15 (4). — P. 227.
- Obstetric intensive care manual / Foley M. R., Strong T. H., Garite T. J. [et al.]. — 3-rd ed. — New York : McGraw—Hill Comp., 2011.
- Rational use of antimicrobials in dentistry during pregnancy / Lodi K. B., Carvalho L. F., Koga-Ito C. Y. [et al.] // Med. Oral Pathol. Oral Cir. Bucl. — 2009. — Vol. 14 (1). — P. 15–19.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial Sepsis in Pregnancy: Green-top guideline N 64a; 2012.
- SOGC clinical practice guideline: Antibiotic prophylaxis in obstetric procedures N 247; 2010.
- Sriskandan S. Severe peripartum sepsis / S. Sriskandan // J. Roy. Coll. Physicians Edinb. — 2011. — Vol. 41 (4). — P. 339–346.

Ефективна терапія ентерококової інфекції нирок у жінок з люпус-нефритом у післяпологовому періоді**А.Ю. Лиманська, Ю.В. Давидова, Е.В. Шевчук**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Мета — вивчити ефективність застосування лінезоліду у лікуванні люпус-нефриту у жінок із системним червоним вовчаком (СЧВ) у післяпологовому періоді.**Матеріали і методи.** Було обстежено 22 жінки з СЧВ, що мали клінічні та лабораторні ознаки люпус-нефриту різного ступеня активності. Усім жінкам проводився посів сечі з визначенням чутливості мікрофлори до антибіотиків. У післяпологовому періоді усі жінки отримували антибіотик лінезолід у дозі 300 мг внутрішньовенно 2 рази на день протягом 5 днів. Після лікування були проведені контрольні посіви сечі.**Результати.** Після лікування лінезолідом у 100% випадків відмічено відсутність значущого мікробного росту у сечі. Також спостерігалось зниження протеїнурії, покращання показників мікроскопії осаду сечі.**Висновки.** Швидкий розвиток резистентності мікробної флори вимагає застосування антимікробних препаратів, що ефективні проти ентерококів та не належать до груп, які застосовувалися протягом даної вагітності. Лінезолід є високоефективним резервним антибіотиком, який слід застосовувати щодо потенційно невиліковних інфекцій.**Ключові слова:** системний червоний вовчак, післяпологовий період, ентерококова інфекція нирок, лікування.**Effective treatment of enterococcal infections of the kidneys in women with lupus nephritis in the postpartum period****A.Yu. Limanskaya, Yu.V. Davydova, E.V. Shevchuk**

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine», Kiev

Objective: to study the effectiveness of Linezolid in the treatment of lupus nephritis in women with systemic lupus erythematosus (SLE) in the postpartum period.**Materials and methods.** The study involved 22 women with SLE with clinical and laboratory signs of lupus nephritis of the different level of activity. All women conducted urine culture with the definition of the sensitivity of microorganisms to antibiotics. In postpartum period all women had received Linezolid antibiotic in the dosage 300 mg by intravenous administration 2 times a day for 5 days. After the treatment the control urine culture were carried out.**Results.** After Linezolid treatment in 100% of cases was marked the absence of significant microbial growth in urine. Also was marked the decrease of proteinuria and improvements in microscopy of urine sediment.**Conclusions.** The rapid development of microbial flora stability requires the use of antimicrobial drugs that are effective in the treatment of enterococcal and non-referred to already applied groups during this pregnancy. Linezolid is a highly redundant antibiotic which must be used in case of potentially intractable infections.**Key words:** systemic lupus erythematosus, postpartum period, enterococcal infection of the kidneys, treatment.**Сведения об авторах:****Лиманская Алиса Юрьевна** — к.мед.н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Давыдова Юлия Владимировна — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.**Шевчук Е.В.** — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 23.05.2016 г.