



УДК 616.233-002.193.281.035-053.2

ЛЕЖЕНКО Г.О., ПАШКОВА О.Є.

Запорізький державний медичний університет

ПАНТЮШЕНКО Л.І.

Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня

ТАКТИКА АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ РЕЦИДИВУЮЧИХ БРОНХІТІВ У ДІТЕЙ

Резюме. У роботі проведено аналіз ефективності застосування перорального антибіотика Цефутилу (цефуроксиму аксетил) у терапії рецидивуючих бронхітів у дітей. Показано, що Цефутил є ефективним і безпечним препаратом та може бути рекомендований як препарат вибору в терапії рецидивуючого бронхіту у дітей з ознаками бактеріальної інфекції.

Ключові слова: діти, рецидивуючий бронхіт, оксид азоту, Цефутил.

Рецидивуючий бронхіт (РБ) — одна з поширених форм патології органів дихання у дітей, що формується в ранньому та дошкільному віці, і частота його на сьогодні не має тенденції до зниження. Діти з рецидивуючим бронхітом становлять майже 30 % усіх пацієнтів із хворобами органів дихання. За частотою ця патологія посідає друге місце після алергічних захворювань [4, 8]. Схильність до розвитку повторного запалення слизової оболонки бронхів не випадкова, в її основі лежить зниження мукоциліарного кліренсу внаслідок ураження миготливого епітелію: підвищена в'язкість слизу; зміна діаметра бронхів; збільшення резистентності респіраторних шляхів; порушення місцевого або загального протиінфекційного захисту [7]. Вважається, що саме інфекційний фактор є тригерним і сприяє персистенуванню запалення, а також викликає дисбаланс в імунній системі. Встановлено, що навіть у період клінічної ремісії РБ зберігається активність запального процесу [1].

Основний принцип лікування дітей з РБ, при всій їх різноманітності, полягає у пригніченні інфекційного процесу та поліпшенні мукоциліарної функції бронхів. Провідна роль при цьому належить антибіотикотерапії. Адекватна антибіотикотерапія дозволяє не тільки нівелювати симптоми гострого запалення, але і привести до ерадикації збудника, зменшення частоти рецидивів, збільшення інтервалу між загостреннями, що зрештою покращує якість життя пацієнтів [9].

Вибір стартового препарату здійснюють емпірично, з урахуванням вірогідної етіології і чутливості передбачуваного збудника до антимікробних препаратів. У дітей причиною загострення РБ частіше є вірусно-бактеріальна флора. Серед бактерій, що викликають загострення РБ, приблизно з рівною частотою виявляють пневмокок та гемофільну паличку, а у школярів — мікоплазму і пневмокок [8].

Антибактеріальними препаратами, що найчастіше застосовуються в терапії РБ, є цефалоспорини — антибіотики з широким спектром дії, що мають у своєму складі лактамне кільце, а отже, проявляють стабільність за наявності більшості бета-лактамаз [2]. Згідно з даними літератури, препаратом вибору є цефуроксиму аксетил — представник групи цефалоспоринів II покоління, що використовується для терапії загострення РБ, обумовленого бактеріальним фактором.

Цефутил (цефуроксиму аксетил) високоактивний щодо грампозитивних мікроорганізмів, включаючи штами, стійкі до пеніцилінів (за винятком штамів, резистентних до метициліну), *Staphylococcus aureus*, бета-гемолітичних стрептококів (у тому числі *Streptococcus pyogenes*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* групи В (*Streptococcus agalactiae*), *Streptococcus mitis* (групи *Viridans*), *Bordetella pertussis*, більшості *Clostridium* spp.; грамнегативних мікроорганізмів: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Proteus rettgeri*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, включаючи штами, резистентні до ампіциліну; *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella* spp., *Borrelia burgdorferi*; грампозитивних і грамнегативних анаеробів: *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Propionibacterium* spp.

У травному тракті цефуроксиму аксетил всмоктується як проліки і лише в подальшому перетворюється на активний метаболіт — цефуроксим [2, 6]. Цефуроксиму аксетил після вживання всмоктується зі шлунково-кишкового тракту і швидко гідролізується неспецифічними естеразами в слизовій оболонці кишечника й у крові в цефуроксим, що розподіляється в екстрацелюлярній рідині. Терапевтичні концентрації препарату, що перевищують мінімальну пригнічуючу

концентрацію для більшості поширених мікроорганізмів, рееструються у плевральній рідині, жовчі, мокроті, міокарді, шкірі та м'яких тканинах.

Швидке й максимально повне всмоктування активних речовин у верхніх відділах тонкого кишечника забезпечує не тільки швидкий прояв антибіотичного ефекту, але і значне зменшення часу знаходження цефуроксиму аксетилу в кишечнику, зводячи до мінімуму його негативний вплив на кишкову мікрофлору [6].

Метою дослідження була оцінка клініко-лабораторної ефективності перорального антибіотика з групи цефалоспоринів II покоління Цефутил при лікуванні РБ у дітей.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне обстеження і лікування 87 дітей із РБ віком від 5 до 16 років (середній вік пацієнтів становив $10,4 \pm 1,3$ року). Діагноз встановлювався на підставі діагностичних критеріїв рецидивуючого бронхіту згідно з Протоколом лікування дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт (наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005 р.). Обов'язковий комплекс обстеження включав рентгенографію органів грудної клітки, дослідження загального аналізу крові та сечі, бактеріологічне дослідження харкотиння з визначенням чутливості до антибіотиків, огляд лор-лікаря.

Крім того, в сироватці крові дітей, хворих на РБ, досліджувався вміст оксиду азоту та індукцельної NO-синтази (iNOS). Визначення метаболітів оксиду азоту (NO) в крові проводили спектрофотометричним методом із попередньою депротейнізацією сироватки та відновленням NO₂ до NO₃ [3]. Рівень iNOS визначався спектрофотометричним методом.

Показанням до призначення Цефутилу вважали клінічні ознаки, що вказували на реактивацію та бактеріальну природу запального процесу (слизово-гнійний і гнійний характер харкотиння) в сукупності з проявами інтоксикації.

Контрольну групу становили 30 умовно здорових дітей, репрезентативних за віком та статтю.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами первинного клініко-лабораторного обстеження, у більшості хворих (36 дітей — 52,9 %) до початку лікування спостерігався підйом температури тіла до субфебрильних цифр. У всіх пацієнтів мали місце ті або інші прояви астеничного синдрому: 54 (79,4 %) дитини скаржилися на загальну слабкість, у 56 (82,3 %) хворих спостерігалася зниження апетиту, у 43 (63,2 %) — порушення сну, 39 (57,3 %) пацієнтів скаржилися на головний біль. Усі хворі скаржилися на грубий наполегливий кашель. При аускультативній відзначалися сухі та різнокаліберні вологі хрипи. При рентгенологічному дослідженні органів грудної клітки спостерігалася посилення легеневого рисунка та розширення коренів легень. При дослідженні загального аналізу крові у більшості хворих (62 пацієнти — 91,2 %) виявлялися помірний лейкоцитоз із зсувом лейкоци-

тарної формули вліво, прискорення ШОЕ. Супутню лор-патологію (хронічний тонзиліт, риносинусит, аденоїдні вегетації II—III ступеня, секреторний отит) мали 53 (77,9 %) хворі на РБ.

Результати проведенного бактеріологічного дослідження харкотиння у 68 хворих показали, що основним збудником загострення РБ була гемофільна паличка, що зустрічалася у 35 (51,5 %) пацієнтів. Серед виявлених штамів збудника *H.influenzae* зустрічалася у 23 (33,8 %) пацієнтів, *H.haemolyticus* — у 4 (5,9 %), *H.parainfluenzae* — у 3 (4,4 %) та *H.parahaemolyticus* — у 5 (7,4 %) хворих. У 14 (20,6 %) дітей висівався *S.pneumoniae*, у 8 (11,8 %) — *Klebsiella pneumoniae*, у 5 (7,4 %) — *Enterococcus faecalis*. Інші збудники зустрічалися значно рідше, тобто *S.pyogenes* був виявлений у 2 (2,9 %) дітей, *Klebsiella pneumoniae* — у 3 (4,4 %) і *Proteus mirabilis* — в 1 (1,5 %) хворого. У 7 (10,3 %) пацієнтів мала місце грибово-бактеріальна асоціація. В усіх випадках мікроорганізми, що були виділені, мали високу чутливість до цефалоспоринів II покоління, зокрема до цефуроксиму.

При дослідженні iNOS було встановлено, що у дітей, хворих на РБ, її рівень майже в 1,5 раза перевищував показники контрольної групи ($0,48 \pm 0,06$ нмоль/мг білка/хв проти $0,31 \pm 0,05$ нмоль/мг білка/хв відповідно, $p < 0,05$). Результатом підвищеного утворення iNOS була активація синтезу метаболітів NO, рівень яких у дітей, хворих на РБ, становив $12,0 \pm 1,36$ мкмоль/л, у той час як у групі здорових дітей уміст метаболітів NO в сироватці крові не перевищував $8,98 \pm 0,48$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Відомо, що молекула NO проявляє протизапальну активність і образно розглядається як «караючий меч» імунної системи [5, 12]. Виділяючись з макрофагів, NO швидко проникає в бактерії, гриби, де інгібує три життєво важливі групи ферментів: Н-електрон-транспортні, циклу Кребса і синтезу ДНК [5, 11, 14]. Проте, накопичуючись у клітині у великих кількостях, NO має й ушкоджувальний ефект [10]. Крім того, активація синтезу NO сприяє уповільненню капілярного кровотоку внаслідок дилатації артеріол, що призводить до збільшення проникності капілярів, виникнення локального набряку тканин та підтримки запального процесу [13, 15].

У результаті проведенного лікування цефалоспорином II покоління Цефутил уже з перших днів терапії спостерігалася позитивна динаміка клінічної картини. На 2-гу — 3-тю добу прийому препарату відбувалося поліпшення загального стану: зменшувалися симптоми інтоксикації, поліпшувалися сон, настрої, апетит. На 3-тю добу прийому Цефутилу загальна слабкість відзначалася тільки у 3 (4,4 %) пацієнтів, головний біль турбував лише 1 (1,5 %) хворого. В усіх хворих нормалізувалася температура тіла. На тлі нормалізації загального стану з 3—4-ї доби аускультативна картина в легенях характеризувалася зменшенням кількості хрипів у легенях із повним їх зникненням на 5-ту — 7-му добу терапії. Одночасно відбувалося зменшення інтенсивності та полегшення кашлю й покращення реологічних характеристик харкотиння. На 7-й день лікування незначний вологий кашель протягом дня турбував тільки

Таблиця 1. Уміст метаболітів оксиду азоту та iNOS у сироватці крові в дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт

Показник	Групи дослідження		
	Хворі на рецидивуючий бронхіт, n = 68		Контрольна група, n = 30
	До лікування	Після лікування	
Оксид азоту, мкмоль/л	12,00 ± 1,36*	9,61 ± 0,33	8,98 ± 0,48
iNOS, нмоль/мг білка/хв	0,48 ± 0,06*	0,39 ± 0,06	0,31 ± 0,05

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з аналогічними показниками контрольної групи.

5 (7,3 %) хворих та у 7 (10,3 %) залишалося мінімальне покашлювання після пробудження. На 10-ту добу терапії кашлю не було зовсім у всіх хворих.

На 5-ту — 7-му добу терапії Цефутилом спостерігалася позитивна динаміка гематологічних показників із повною нормалізацією гемограми на 8-му — 10-ту добу лікування. В усіх хворих, які отримували Цефутил, при проведенні контрольного мікробіологічного дослідження після закінчення курсу терапії патогенна флора в значущих концентраціях не визначалася.

Після курсу лікування Цефутилом у хворих на РБ відбувалася нормалізація рівня метаболітів оксиду азоту та iNOS у сироватці крові, вміст яких майже не відрізнявся від їх концентрації в групі здорових дітей (табл. 1).

Слід підкреслити, що Цефутил добре переносився всіма хворими. Алергічних та інших побічних реакцій унаслідок прийому препарату не було відзначено в жодному випадку.

Висновки

1. У дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт, відбуваються зміни окислювального метаболізму, що проявляється збільшенням вмісту метаболітів оксиду азоту в сироватці крові на тлі високої активності індукцибельної NO-синтази, що можна розцінювати як один із маркерів запального процесу в бронхолегеневій системі.

2. Застосування цефалоспоринової II покоління Цефутилу у комплексній терапії рецидивуючого бронхіту у дітей показало високу ефективність препарату та його безпечність.

3. Цефалоспорин II покоління Цефутил може бути рекомендований як препарат вибору в терапії рециди-

вуючого бронхіту у дітей з ознаками бактеріальної інфекції.

Список літератури

1. Антипкин Ю.Г. Рецидивирующий бронхит у детей: дискуссионные вопросы / Ю.Г. Антипкин, Т.Р. Уманец // *Здоров'я України*. — 2008. — № 18(1). — С. 19-21.
2. Волосовец А.П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии / А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов. — Х.: Прапор, 2007. — 184 с.
3. Голиков П.П. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева // *Биомедицинская химия*. — 2004. — Т. 50, № 1. — С. 79-85.
4. Кобец Т.В. Патогенетическая терапия острых бронхитов у детей // *Medicus Amicus*. — 2005. — № 5. [Электронный ресурс] / Т. В. Кобец. — Режим доступа: http://www.drcobez.narod.ru/lek_ptgbr01.htm
5. Мальшев И.Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И.Ю. Мальшев, Е.Б. Манухин // *Биохимия*. — 1998. — Т. 63. — С. 992-1006.
6. Применение цефалоспоринового антибиотика цефтутил у детей с заболеваниями органов дыхания / О.И. Ласица, К.В. Меллина, Е.Н. Охотникова [и др.] // *Современная педиатрия*. — 2006. — № 1. — С. 18-21.
7. Самсыгина Г.А. Антибиотики в лечении острых бронхитов у детей / Г.А. Самсыгина // *Лечащий врач*. — 2001. — № 1.
8. Сенаторова А.С. Рецидивирующий бронхит у детей: тактика ведения пациентов на современном этапе / А.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова // *Дитячий лікар*. — 2009. — № 2. — С. 12-19.
9. Эффективность роцефина (цефтриаксон) у детей и подростков с хроническими заболеваниями легких / И.К. Волков, Л.К. Катосова, И.В. Давыдова, Н.Ю. Шербакова // *Concilium medicum (Прил. «Педиатрия»)*. — 2004. — № 2. — С. 38-40.
10. Alexander R.W. Nitric oxide and peroxynitrite / R.W. Alexander // *Hypertension*. — 1995. — Vol. 25. — P. 155-161.
11. Barnes P.J. Nitric oxide and airway disease / P.J. Barnes // *Ann. Med.* — 1995. — Vol. 27, № 3. — P. 389-393.
12. Immunohistochemistry in the identification of nitric oxide synthase isoenzymes in myocardial infarction / S.M. Wildhirt, R.R. Dudec, H. Suzuki [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 1995 Apr. — Vol. 29(4). — P. 526-531.
13. Nitric oxide mediates acute injury by modulation of inflammation / H. Tavaf-Motamen, T.J. Miner, B.W. Starnes [et al.] // *J. Surg Res.* — 1998. — Vol. 78, № 2. — P. 137-142.
14. The effect of nitric oxide and peroxynitrite on apoptosis in human polymorphonuclear leukocytes / M.G. Blaylock, B.H. Cuthbertson, H.G. Galley [et al.] // *Free Radical Biol. Med.* — 1998. — Vol. 25, № 6. — P. 748-752.
15. Xie Q.W. Role of transcription factor NFkB in induction of nitric oxide synthase / Q.W. Xie, Y. Kashwarbar, C. Nathan // *J. Biol. Chem.* — 1994. — Vol. 269. — P. 4705-4708.

Отримано 20.10.12 □

Леженко Г.А., Пашкова Е.Е.

Запорожский государственный медицинский университет
Пантюшенко Л.И.

Запорожская областная клиническая детская больница

ТАКТИКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ

Резюме. В работе проведен анализ эффективности применения перорального антибиотика Цефутил (цефуросима аксетил) в терапии рецидивирующих бронхитов у детей. Показано, что Цефутил является эффективным и безопасным препаратом и может быть рекомендован в качестве препарата выбора в терапии рецидивирующего бронхита у детей с признаками бактериальной инфекции.

Ключевые слова: дети, рецидивирующий бронхит, оксид азота, Цефутил.

Lezhenko G.O., Pashkova O.Ye.

Zaporizhya State Medical University
Pantushenko L.I.

Zaporizhya Regional Clinical Children's Hospital, Zaporizhya, Ukraine

TACTICS OF ANTIBACTERIAL TREATMENT OF THE RECURRENT BRONCHITIS IN CHILDREN

Summary. Analysis of efficiency of oral administration of Cefutil (cefuroximum axetil) antibiotic in treatment of recurrent bronchitis in children was carried out in this work. It is shown that Cefutil is an effective and safe medication and can be recommended as agent of choice in treatment of recurrent bronchitis in children with signs of bacterial infection.

Key words: children, recurrent bronchitis, nitric oxide, Cefutil.