

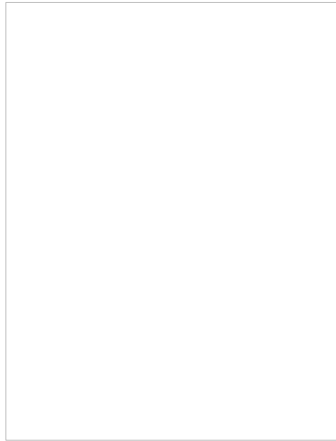
Раціональна фармакотерапія бактеріальних ускладнень захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей

Автори: Леженко Г.О., Пашкова О.Є. - Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна; Сидоренко С.О. - Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня, м. Запоріжжя, Україна

Рубрики: Педиатрія/Неонатологія

Разделы: Клинические исследования

Статья опубликована на с. 12-14 (Мир)



У дитячому віці найпоширенішими захворюваннями є гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ). Незважаючи на накопичені на сьогодні знання про етіологію й патогенез ГРВІ та наявність величезного вибору лікарських засобів, захворювання респіраторного тракту зберігають перше місце в структурі загальної захворюваності як у дітей, так і у дорослих [5]. Найбільш високий рівень захворюваності відзначається в дітей віком від 3 до 14 років, він може відрізнитися залежно від властивостей збудника в дітей різних вікових груп. За даними Центру грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій ДЗ «Український центр з контролю та моніторингу захворювань МОЗ України», в епідемічному сезоні 2014–2015 рр. на ГРВІ та грип перехворіло 13,3 % населення України, з них 49 % — діти.

Основними збудниками гострих респіраторних захворювань є різні респіраторні віруси, на частку яких припадає до 65–95 % гострих інфекцій дихальних шляхів. Проте нерідко захворювання вірусної етіології супроводжуються активацією ендогенної мікрофлори (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*) або приєднанням грамнегативних збудників типу *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [7], що пов'язано з активізацією мікробної автофлори у зв'язку з порушенням бар'єрної функції респіраторного тракту та зниженням захисних сил організму, а також із суперінфікуванням бактеріальними агентами. Ускладнення при ГРВІ можуть виникнути на будь-якому етапі захворювання. У більшості випадків ускладнення зустрічаються на 5-ту — 7-му добу захворювання. Приєднання бактеріальної інфекції призводить до наростання тяжкості захворювання й може бути основною причиною несприятливого перебігу хвороби [4].

Ефективним способом лікування бактеріальних ускладнень є раціональна антибіотикотерапія. Абсолютним показанням для її призначення є розвиток бактеріального запального процесу у верхніх відділах дихальних шляхів, що типово для таких захворювань, як гнійний середній отит, гнійний синусит, тонзиліт тощ. На бактеріальну природу запалення, як правило, вказують такі ознаки:

- тривала, понад 3 дні, фебрильна лихоманка;
- поява гнійного нальоту й гнійного або слизувато-гнійного відокремлюваного;
- виражена інтоксикація;
- затяжний характер респіраторної інфекції (понад 2 тижні) при відсутності гіпертермії та вираженій інтоксикації.

Наявність цих ознак, а тим більше їх поєднання свідчить про приєднання бактеріального компонента, що потребує відповідної тактики ведення дітей, у тому числі й призначення антибактеріальної терапії [3].

Отже, при розвитку в дитини респіраторного захворювання будь-якої інфекційної природи перед лікарем-педіатром постає низка питань [7]:

1. Чи потрібне призначення антибіотика?
2. Який антибіотик слід використовувати, які шляхи його введення в організм?
3. Яка тривалість курсу терапії?
4. Які критерії виліковності?

Перед призначенням антибіотика слід оцінити фактори з боку хворого — локалізацію патологічного процесу, алергологічний анамнез, стан функції печінки і нирок, наявність супутніх захворювань, прийом інших лікарських засобів, тяжкість хвороби, вік дитини; а також ряд факторів з боку збудника — ймовірний збудник, чутливість мікроорганізму до протимікробних засобів [7].

Крім того, повинна враховуватися здатність антибактеріального засобу проникати в уражені інфекційним запаленням органи й накопичуватися в них, що дозволить оцінити реальність створення ефективних терапевтичних концентрацій препарату в уражених органах і тканинах [4].

Ефективність вибору стартової антибактеріальної терапії значною мірою залежить від знань лікаря про епідеміологічну ситуацію та ймовірних потенційних збудників, що найбільш часто викликають інфекційні процеси різної локалізації. Знання й розуміння зазначених факторів дозволить підвищити ефективність стартової терапії [4].

Мета дослідження: оцінити ефективність перорального антибіотика з групи цефалоспоринов III покоління цефподоксиму проксетилу при лікуванні бактеріальних ускладнень захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей.

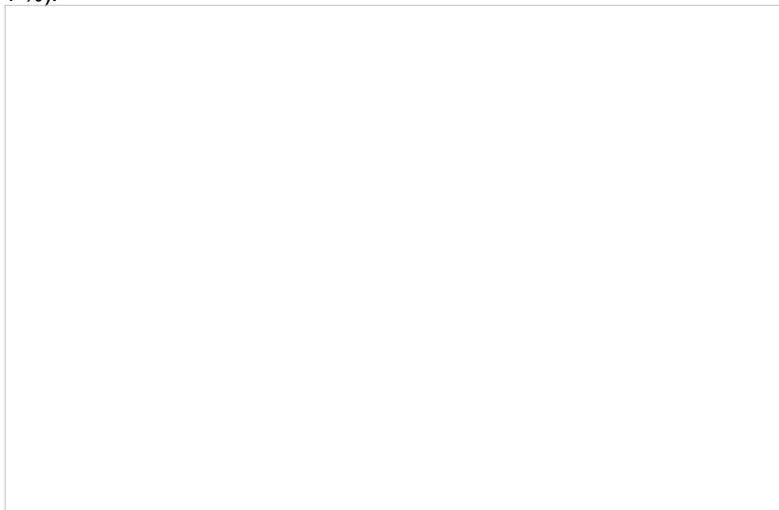
Матеріали й методи дослідження

Проаналізовано медичну документацію й результати бактеріологічного дослідження 710 дітей віком від 4 до 14 років із затяжним перебігом захворювань верхніх дихальних шляхів. Діагноз встановлювався на підставі аналізу анамнестичних даних, об'єктивного огляду з констатацією загальних симптомів поточного інфекційного процесу (лихоманка, прояви інтоксикації, сонливість, головний біль), а також обліку симптомів локального статусу залежно від рівня ураження верхніх дихальних шляхів.

У всіх дітей проводили клінічний аналіз крові і сечі, за показаннями — рентгенографію органів грудної клітки, придаткових порожнин носа та носоглотки. Усім дітям здійснювався бактеріологічний моніторинг збудників захворювань верхніх дихальних шляхів, для чого проводилося бактеріологічне дослідження мазків з носа, ротоглотки та виділень з вуха. Висів патогенів здійснювали на готові живильні середовища, виготовлені в заводських умовах: кров'яний агар колумбійський («Біомер'є», Франція), селективний шоколадний агар («Біомер'є», Франція). Чутливість до антибіотиків гемофілів визначалася диско-дифузним методом на шоколадному агарі з факторами росту, що був виготовлений компанією «Біомер'є» (Франція). Визначення видів та чутливості до антибіотиків грампозитивних та грамнегативних бактерій проводилося на бактеріологічному аналізаторі VITEK 2 Compact («Біомер'є», Франція) з використанням програмного забезпечення AES: Global CLSI-based + Phenotypic. Чутливість до антибіотиків вираховувалася відповідно до таблиць SLSI та EUCAST [8]. На момент обстеження діти не отримували антибіотикотерапію протягом останніх 2 тижнів.

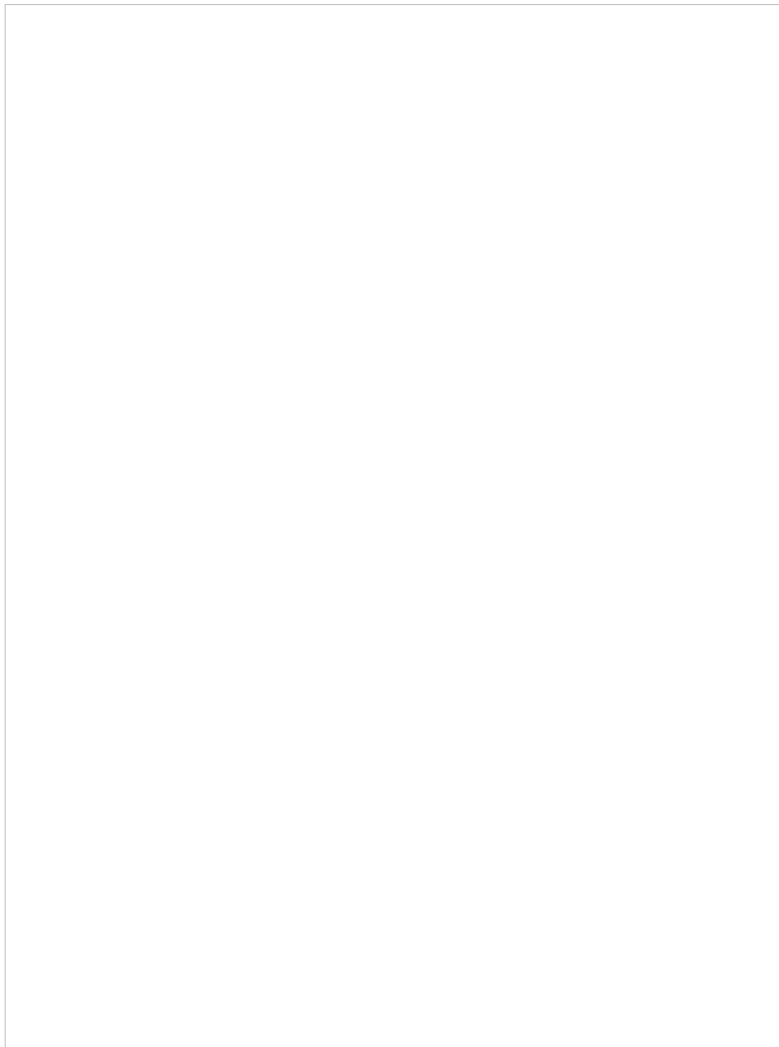
Результати дослідження та їх обговорення

У нозологічній структурі інфекції верхніх дихальних шляхів у дітей, які перебували під спостереженням, було виявлено переважання гострого ринофарингіту (376 дітей — 52,96 %), гострого тонзилофарингіту (152 пацієнти — 21,41 %) та гострого риносинуситу (114 хворих — 16,06 %) (рис. 1). Гострий ларингіт було діагностовано в 40 дітей (5,63 %), гострий середній отит зустрічався у 28 хворих (3,94 %).



При аналізі перебігу захворювання та результатів проведеного бактеріологічного дослідження було встановлено, що у 256 (36,0 %) випадках вірусна інфекція ускладнилася приєднанням бактеріального запального процесу в дихальних шляхах. Зокрема, бактеріальні ускладнення розвинулися у 139 (37,0 %) хворих на гострий ринофарингіт, 33 (28,9 %) хворих на гострий риносинусит, 50 (32,9 %) хворих на гострий тонзилофарингіт, 12 (30,0 %) хворих на гострий ларингіт та 13 (46,4 %) хворих на гострий середній отит (рис. 2).

У всіх цих випадках у хворих були наявні клінічні ознаки, що вказували на реактивацію та бактеріальну природу запального процесу в сукупності з проявами симптомів інтоксикації. Зокрема, у 68 (9,6 %) дітей, які хворіли на ларингіт та ринофарингіт, захворювання ускладнилися розвитком обструктивного бронхіту. Бактеріологічне дослідження мазків зі слизової задньої стінки ротоглотки та виділень з вуха встановило контамінацію слизової верхніх дихальних шляхів патогенною або умовно-патогенною бактеріальною мікрофлорою, видовий склад якої характеризувався достатнім різноманіттям (рис. 3). Усі виділені мікроорганізми мали ступінь обсіменіння слизової верхніх дихальних шляхів 10⁵–10⁶ КУО, що було розцінено як етіологічний збудник інфекційного процесу.



Як випливає з даних рис. 3, бактерії роду *Haemophilus* відіграють основну роль в етіології бактеріальних ускладнень інфекцій верхніх дихальних шляхів, при яких на частку вказаних мікроорганізмів припадає 160 (62,7 %) випадків. Друге та третє місце посідають бактерії роду *Streptococcus pneumoniae* та *Streptococcus pyogenes*, які були виділені у 29 (11,4 %) та 23 (9,0 %) хворих відповідно. Інші мікроорганізми як етіологічні збудники інфекцій верхніх дихальних шляхів зустрічалися в поодиноких випадках.

Вивчення чутливості мікрофлори до антибіотиків показало, що переважна частина бактерій роду *Haemophilus* (92 %) була здатна до синтезу цефінази, що обумовлювало резистентність мікроорганізмів до амінопеніцилінів, карбоксипеніцилінів та уреїдопеніцилінів. У 24 % випадків виділені штами гемофільної палички проявляли стійкість до амоксициліну клавуланату, і в 74 % штамів відмічена резистентність до ампіциліну. При цьому в усіх випадках мікроорганізми, що були виділені, мали високу чутливість до цефалоспоринів III покоління.

Проведений аналіз чутливості бактерій роду *Streptococcus* до антибіотиків показав, що найбільш чутливими вони були щодо цефалоспоринів III покоління — ванкоміцину та ципрофлоксацину. Звертала на себе увагу висока антибіотикорезистентність *Streptococcus* до кліндаміцину (50,0 %) та пеніцилінів (96,8 %).

Отже, аналіз антибіотикограм дозволив виявити певні тенденції й найбільш ефективні антибактеріальні препарати для лікування інфекцій респіраторного тракту до визначення антибіотикочутливості їх збудників. Одержані дані є свідченням того, що на сучасному етапі стартовим антибактеріальним препаратом емпіричної терапії бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей виступають цефалоспорино III покоління. З огляду на те, що в більшості випадків інфекційні процеси верхніх дихальних шляхів є захворюваннями, що потребують амбулаторної допомоги, найбільш оптимальним препаратом є пероральний цефалоспорин III покоління цефподоксиму проксетил (Цефодокс), який активний як щодо грампозитивної, так і грамнегативної флори. Особливості фармакокінетики препарату забезпечують збереження необхідної концентрації діючої речовини в плазмі крові протягом 12 год, що зумовлює можливість ерадикації збудників [2, 6]. Цефподоксиму проксетил — проліки, що стають активними тільки в стінці тонкої кишки, де вони перетворюються на цефподоксим. Тому цефподоксиму проксетил практично не впливає на мікрофлору кишечника, що украй важливо для дітей, які схильні до розвитку дисбіозу кишечника.

Цефподоксиму проксетил швидко проникає в тканини, у тому числі мигдалики, легені і рідини організму. Концентрація цефподоксиму проксетилу швидко досягає максимальних рівнів. У слизовій оболонці гайморових пазух концентрація цефподоксиму становить 0,34 мг/л, у тканині піднебінних мигдаликів — 0,24 мг/л, у паренхімі легенів — 0,63 мг/л, у слизовій оболонці бронхів — 0,91 мг/л, у плевральній рідині — 1,84 мг/л, а в запальній рідині — 2,84 мг/л [1].

Оцінка ефективності проведеного лікування цефподоксиму проксетилем проведена в 49 дітей із різною патологією верхніх дихальних шляхів.

Цефодокс призначався перорально у вигляді таблеток або суспензії з розрахунку 10 мг на 1 кг маси тіла на добу. Розрахункова доза приймалася у 2 прийоми після їжі протягом 7–10 днів. Результати терапії оцінювали на 3–4-й і 10–11-й дні від початку лікування. Клінічна оцінка ефективності ґрунтувалася на динаміці основних місцевих і загальних симптомів захворювання, динаміці запальних проявів у клінічному аналізі крові (лейкоцитоз, паличкоядерний зсув формули крові вліво, збільшення швидкості осідання еритроцитів). Результат розцінювали як клінічне одужання, якщо зникали всі вихідні патологічні симптоми й нормалізувалися показники клінічного аналізу крові. Відсутність патологічних виділень з вуха або гайморової порожнини трактували як ерадикацію збудника. Покращання відзначали при частковій позитивній динаміці клініко-лабораторних показників, відсутність ефекту — якщо симптоми зберігалися або посилювалися.

При лікуванні цефподоксиму проксетиллом захворювань верхніх дихальних шляхів клінічна ефективність відзначена в 46 (93,9 %) з 49 хворих, у тому числі ефективність при тонзилофарингіті становила 90,0 %, риносинуситі — 90,0 %, ринофарингіті — 90,9 %, гнійному середньому отиті — 100 %, обструктивному бронхіті — 91,7 %. При цьому в усіх випадках нами була відзначена швидка позитивна динаміка перебігу захворювання на фоні застосування цефподоксиму проксетиллу, що проявлялося швидкою, протягом перших двох діб, нормалізацією температури тіла і значним поліпшенням загального самопочуття. З 3–5-го дня терапії покращувалося носове дихання, зменшувалися прояви кашлю.

Так, у хворих на обструктивний бронхіт вже з перших днів терапії Цефодоксом спостерігалася позитивна динаміка клінічної картини. На 2–3-й день прийому препарату відбувалося покращання загального стану: зменшувалися симптоми інтоксикації, поліпшувалися сон, настрій, апетит. На 3-й день прийому препарату загальна слабкість та головний біль відмічались тільки в 1 (8,3 %) пацієнта. У всіх хворих нормалізувалася температура тіла. Кашель на 3-тю добу у всіх обстежених став вологим, у нічний час продовжував турбувати тільки 2 (16,6 %) дітей. На фоні нормалізації загального стану з 3–4-го дня аускультативна картина в легенях характеризувалась зменшенням кількості хрипів в легенях з повним їх зникненням на 5–7-й день терапії. Наприкінці 5-ї доби терапії у всіх хворих повністю було ліквідовано інтоксикаційний синдром, що проявлялося нормалізацією загального стану та самопочуття. Одночасно відбувалося зменшення інтенсивності й полегшення кашлю та покращення реологічних характеристик харкотиння. На 7-й день лікування вологий кашель протягом дня турбував тільки 1 (8,3 %) хворого та в 1 (8,3 %) дитини залишалося незначне покашлювання після пробудження.

У хворих на гнійний риносинусит на фоні лікування Цефодоксом спостерігалися значне зменшення та зміна характеру виділень з носа. На 5-й день терапії у жодного хворого не було гнійного виділення з носа, слизові виділення зберігалися тільки в 1 (10,0 %) хворого. Дані риноскопії на 5-й день терапії також свідчили про позитивну динаміку: зменшилися гіперемія й набряклість слизової оболонки порожнини носа, а в 4 пацієнтів (40,0 %) риноскопична картина відповідала нормі. При обстеженні на 11-й день від початку терапії у 9 дітей (90,0 %) риноскопична картина нормалізувалася, виділення з носа були відсутні.

Призначення Цефодоксу дітям, хворим на середній гнійний отит, також приводило до швидкого покращання самопочуття. Позитивна динаміка в перебігу захворювання спостерігалася вже на 2-й день лікування: відбувалася нормалізація температури тіла, зникав вушний та головний біль, зменшувалися симптоми інтоксикації. Скарг на зниження слуху та відчуття закладеності вуха на 8–10-й день лікування не пред'являв жоден пацієнт, який отримував терапію Цефодоксом. У ці ж строки у всіх пацієнтів, хворих на середній гнійний отит, спостерігалася нормалізація отоскопічної картини.

У більшості хворих на ринофарингіт та тонзилофарингіт (18 дітей — 85,7 %) на 3-тю добу після початку терапії цефподоксиму проксетиллом відзначалися повне зникнення больового синдрому та нормалізація температури тіла. На 7-й день терапії скарги були відсутні у всіх дітей. Дані фарингоскопії на 8–10-й день свідчили про відсутність запальних проявів у глотці в більшості хворих (90,5 %): повне зникнення гіперемії слизової оболонки глотки було зареєстроване у 20 (95,2 %) хворих, зникнення фолікулів на задній стінці глотки — у 19 (90,5 %), зникнення набряку язичка — у 21 (100 %) хворого.

Отже, у більшості хворих основні симптоми захворювань нівелювалися до 3–4-го дня лікування, і при контрольному обстеженні на 8–10-й день лікування патологічних відхилень у статусі хворих не було виявлено. На 5–7-й день терапії цефподоксиму проксетиллом спостерігалася позитивна динаміка гематологічних показників з повною нормалізацією гемограми на 8–10-й день лікування.

Клінічна ефективність препарату була підтверджена результатами повторних бактеріологічних досліджень. Елімінація патогенних штамів на фоні лікування цефподоксиму проксетиллом спостерігалася у 45 (91,8 %) хворих. В інших 4 (8,2 %) пацієнтів при контрольному бактеріологічному дослідженні мікрофлори верхніх дихальних шляхів були виділені бактерії роду *Haemophilus*, але ступінь обсіменіння слизової верхніх дихальних шляхів не перевищував 10⁵ КУО. Слід відзначити добру переносимість препарату Цефодокс та зручність у дозуванні. Побічних ефектів у хворих, які перебували під спостереженням, ми не спостерігали.

Висновки

1. Беручи до уваги дані, одержані в результаті бактеріологічного моніторингу бактеріальних збудників захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей, можна зазначити, що на сучасному етапі стартовим препаратом у терапії бактеріальних захворювань респіраторного тракту в дітей у практиці лікаря першого контакту виступають пероральні цефалоспорины III покоління.
2. Застосування цефалоспорины III покоління цефподоксиму проксетиллу (Цефодокс) у комплексній терапії бактеріальних захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей показало високу ефективність препарату та його безпечність, тобто препарат може бути рекомендований як препарат першої лінії вибору.

Список литературы

1. Бережной В.В. Опыт использования препарата «Цефодокс» в комплексной терапии гнойных синуситов у детей / В.В. Бережной, В.Г. Козачук, И.Б. Орлюк [и др.] // Современная педиатрия. — 2007. — № 3. — С. 88-92.
2. Диференційоване застосування антибактеріальних препаратів в педіатрії (за матеріалами IX Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії») // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 21–22. — С. 230-231.
3. Ключников С.О. Целесообразность применения амоксициллина/клавуланата (Аугментин ЕС) при лечении некоторых осложненных форм ОРВИ у детей / С.О. Ключников // Русский медицинский журнал. — 2011. — Т. 19, № 22. — С. 1336-1340.
4. Коровина Н.А. Антибактериальная терапия респираторных заболеваний в амбулаторной практике врача-педиатра: Рук-во для врачей / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, И.Н. Захарова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медпрактика, 2000. — 56 с.
5. Локшина Э.Э. Терапия острых респираторных заболеваний в педиатрической практике / Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева // Русский медицинский журнал. — 2012. — № 24. — С. 1211-1214.
6. Нові перспективи використання пероральних цефалоспоринов у педіатрії: За матеріалами V Конгресу педіатрів України, 15–17 жовтня, м. Київ // Здоров'я України. — 2008. — № 24/1. — С. 36-37.
7. Савенкова М.С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов / М.С.

Савенкова // Лечащий врач. — 2011. — № 3. — С. 58-64.

8. Routine internal quality control as recommended by EUCAST. Version 3.1, valid from 2013-01-01.