



УДК 616.2-085.281-021.431-053.2

ЛЕЖЕНКО Г.О.¹, ПАШКОВА О.Є.¹, ПАНТЮШЕНКО Л.І.²¹Запорізький державний медичний університет²КУ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР

РАЦІОНАЛЬНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ В ДІТЕЙ

Резюме. У роботі наведено результати бактеріологічного моніторингу 563 дітей м. Запоріжжя та Запорізької області, хворих на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ). Установлено, що в 15,3 % випадків збудником ГРЗ виступав *Streptococcus pneumoniae*. Проведений аналіз антибіотикограм показав, що найбільшу чутливість *Streptococcus pneumoniae* проявляє щодо цефалоспоринів III покоління, ванкоміцину та ципрофлоксацину. Відмічалася висока антибіотикорезистентність *Streptococcus pneumoniae* до кліндаміцину (50,0 %) та пеніцилінів (96,8 %). На основі отриманих даних обґрунтована доцільність застосування як стартового антибактеріального препарату в терапії ГРЗ у дітей цефподоксиму проксетилу.

Ключові слова: гострі респіраторні захворювання, діти, *Streptococcus pneumoniae*, цефподоксиму проксетил.

На сучасному етапі у структурі захворюваності дитячого віку хвороби органів дихання займають перше місце [20]. На інфекції дихальних шляхів та складні форми легеневої хвороби захворюють кожні 90 тисяч із 100 тисяч дітей [2]. Пневмокок залишається провідним інфекційним агентом у патології респіраторної системи, а повна елімінація зазначеного збудника практично неможлива, тому що природним середовищем його «мешкання» є носоглотка. Поширеність бактеріоносійства *Streptococcus pneumoniae* в дітей з ризиком розв'язку інвазивних форм пневмококової інфекції зберігається високою і становить, за даними різних авторів, від 23,7 до 76,4 % [10, 15]. На тлі впливу ряду несприятливих факторів на організм дитини (переохолодження, вірусна інфекція, погане харчування) пневмокок активізується і, як наслідок, розвивається гостре респіраторне захворювання (ГРЗ). Згідно з даними М.В. Федосеєнко (2009), пневмококова інфекція є етіологічним чинником більше ніж 80 % пневмоній [19]. Відомо, що наслідком гематогенної дисемінації пневмокока може бути гнійний менінгіт, ендокардит, перитоніт та інші ураження внутрішніх органів [17]. Проте при проведенні визначення рівня захворюваності на пневмококову інфекцію слід зазначити, що в більшості країн *Streptococcus pneumoniae* як збудник не завжди діагностується, і, як наслідок, дані щодо поширеності пневмококової інфекції занижуються [19].

Антибактеріальна терапія є основою лікування пневмококової інфекції. Ефективність лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів, викликаних *Streptococcus pneumoniae*, елімінація збудника з організму і швидкість

одужання визначається правильним вибором етіотропної антибіотикотерапії та доставки у вогнище запалення терапевтичних концентрацій препарату. Однак дослідження в умовах повсюдного зростання антибіотикорезистентності є складним завданням.

Основною проблемою терапії пневмококових інфекцій є резистентність *Streptococcus pneumoniae* до антибактеріальних препаратів. Пневмокок, колись чутливий до пеніцилінів, набуває до них стійкості, що досягає в ряді країн 50–70 % [17, 18, 22]. При цьому інгібітор захищені бета-лактами не мають переваги, тому що пневмокок не виробляє бета-лактамази [13]. Резистентність *Streptococcus pneumoniae* до пеніциліну не пов'язана з пеніциліназою. Скоріше вона має хромосомне походження й зумовлена якісними та кількісними модифікаціями пеніцилін-зв'язуючого білка-1a, -2a, -2b та -2x. Резистентність до пеніциліну знижує чутливість або забезпечує резистентність до інших β-лактамів, але її рівень та клінічна значимість змінюється залежно від типу молекули. Парентеральні цефалоспорино III покоління зазнають меншого впливу, ніж пеніцилін G, і, як правило, залишаються помірно активними. Цефалоспорино I та II поколінь, а також пероральні цефалоспорино будь-якого покоління, крім цефподоксиму, менш активні, ніж пеніцилін G, і вагомніше піддаються впливу модифікацій пеніцилін-зв'язуючого білка [9]. При цьому існує тенденція до пе-

© Леженко Г.О., Пашкова О.Є., Пантюшенко Л.І., 2013

© «Здоров'я дитини», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

регресної резистентності пневмококів до пеніциліну, макролідів, тетрациклінів і ко-тримоксазолу.

Зростання резистентності *Streptococcus pneumoniae* до макролідних антибіотиків, стійкість до яких досягає 40–60 %, також обмежує їх застосування в клінічній практиці [18, 22].

Більше 1/3 штамів *Streptococcus pneumoniae* стійкі до ко-тримоксазолу, пневмококи повністю стійкі до гентаміцину та інших аміноглікозидів. *Streptococcus pneumoniae* природно резистентний до хінолінів I покоління. Менше ніж 30 % штамів пневмококу чутливі до пefлоксацину, офлоксацину та ципрофлоксацину [9, 13].

Згідно з даними довідника Сенфорда з протимікробної терапії (2012), для терапії пеніцилін-нечутливих штамів *Streptococcus pneumoniae* в амбулаторній практиці рекомендується використовувати цефалоспорины III покоління [6]. Це підтверджується даними EUCAST (2013) про збереження чутливості штамів *S.pneumoniae* до цефалоспоринов III покоління [23].

Мета дослідження — дослідити роль *Streptococcus pneumoniae* як збудника гострих респіраторних захворювань у дітей, мешканців Запоріжжя та Запорізької області, та на підставі отриманих даних оптимізувати етіотропну терапію.

Матеріали та методи дослідження

Нами проведено бактеріологічний моніторинг збудників гострих респіраторних захворювань у 563 дітей віком від 3 до 14 років, мешканців м. Запоріжжя та Запорізької області, які перебували на лікуванні в Запорізькій обласній клінічній дитячій лікарні за період січень — листопад 2013 року. Клінічні зразки засівали на готові поживні середовища, виготовлені в заводських умовах: кров'яний агар колумбійський («Біомер'є», Франція), селективний шоколадний агар («Біомер'є», Франція). Чутливість *Streptococcus pneumoniae* до пеніцилінів визначалася дискодифузним методом із використанням оксацилінового диска (1 мкг). 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: GlobalCLSI-based+Phenotypic: 19.04.2012. Чутливість до антибіотиків враховували відповідно до таблиць SLSI та EUCAST 2013 року [23].

Диференціальна діагностика ГРЗ проводилася на підставі аналізу анамнестичних даних, об'єктивного огляду з констатацією загальних симптомів поточного інфекційного процесу (лихоманка, прояви інтоксикації, сонливість, головний біль, блювота), а також обліку симптомів локального статусу залежно від рівня ураження верхніх дихальних шляхів. При цьому пневмонію було діагностовано в 60 дітей, обструктивний бронхіт — у 182 пацієнтів, гострий трахеїт — у 117 хворих, ринофарингіт — у 159 дітей, загострення хронічного риніту — у 25 дітей, рецидивуючий бронхіт — у 8 пацієнтів та гострий синусит — у 12 хворих.

У всіх дітей проводили клінічний аналіз крові й сечі, за показаннями — рентгенографію органів грудної

клітини, придаткових порожнин носа і носоглотки, а також біохімічне дослідження сироватки крові з визначенням рівнів амінотрансфераз, білірубину, креатиніну та сечовини. Усім дітям було проведено бактеріологічне дослідження мокротиння й виділень носоглотки.

Результати та їх обговорення

Проведений аналіз результатів бактеріологічного моніторингу показав, що *Streptococcus pneumoniae* виступав збудником гострих респіраторних захворювань у 86 дітей, що становило 15,3 %. Ми оцінили роль *Streptococcus pneumoniae* як збудника ГРЗ при різних зазначених нозологічних формах у загальній популяції дітей, які були під нашим спостереженням (рис. 1).

Найбільш часто *Streptococcus pneumoniae* виступав етіологічним фактором при пневмоніях (15 дітей — 25 %) та рецидивуючому бронхіті (2 дитини — 25 %). У 38 хворих (20,9 %) *Streptococcus pneumoniae* ускладнював перебіг обструктивного бронхіту, при трахеїті та синуситі даний мікроорганізм виділявся у 19 (16,2 %) та 2 пацієнтів (16,7 %) відповідно. Суттєво рідше виділення *Streptococcus pneumoniae* зустрічалося при загостренні хронічного риніту (3 дитини — 12 %) та ринофарингіті (7 хворих — 4,4 %).

Додатково нами було проаналізовано також сезонність виділення *Streptococcus pneumoniae* при інфекціях дихальної системи в дітей (рис. 2). Проведений аналіз отриманих даних показав дещо несподівані результати. Установлено, що підвищення захворюваності на пневмокову інфекцію спостерігалось з квітня по червень та з вересня по листопад із піком захворюваності у травні (32,9 %).

Проведений аналіз чутливості *Streptococcus pneumoniae* до антибіотиків показав, що найбільшою вона була щодо цефалоспоринов III покоління, ванкомицину та ципрофлоксацину (табл. 1).

Звертала на себе увагу висока антибіотикорезистентність *Streptococcus pneumoniae* до кліндаміцину (50,0 %) та пеніцилінів (96,8 %).

З огляду на дані літератури, що були наведені вище [6, 9], отримані нами результати про наявність резистентності *Streptococcus pneumoniae* до антибіотиків пеніцилінового ряду, а також попередні наші дані [12],

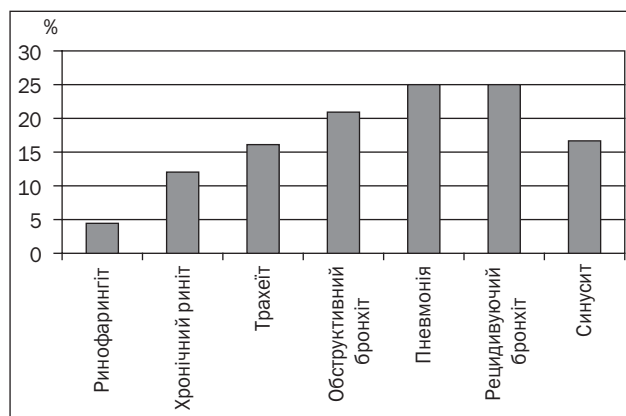


Рисунок 1. Частота виділення *Streptococcus pneumoniae* при різних нозологіях у дітей, які були під спостереженням

що важливу роль як збудники ГРЗ у дітей, мешканців м. Запоріжжя та Запорізької області, відіграють бактерії роду *Haemophilus* (при рецидивуючому бронхіті частота виділення становила 40,3 %, при пневмонії — 12,8 %, гострому бронхіті — 43 %, ринофарингіті та риносинуситі — 35–38 %), чутливі перш за все до цефалоспоринів III покоління, логічно зробити висновок, що препаратами вибору для лікування ГРЗ бактеріальної етіології в дітей виступають антибактеріальні препарати даної групи.

При виборі цефалоспоринової III покоління слід також враховувати, що інфекційні процеси, про які йшлося в роботі, у більшості випадків виступають захворюваннями, що потребують амбулаторної допомоги. Тому препаратами вибору виступають переважно саме пероральні форми цефалоспоринів III покоління.

У зв'язку з цим одним з найбільш оптимальних препаратів виступає пероральний цефалоспорин III покоління цефподоксиму проксетил (Цефодокс), активний щодо грампозитивної і грамнегативної флори. Особливості фармакокінетики препарату забезпечують збереження необхідної концентрації діючої речовини в плазмі крові протягом 12 годин, що обумовлює можливість ерадикації збудників [7, 16]. Цефподоксиму проксетил — препарат, створений за технологією prodrug, тобто це проліки, які стають активними лише в стінці тонкої кишки, де вони перетворюються на активну форму, тобто зазначена технологія дозволяє підвищити біодоступність препарату та мінімізує низку побічних дій, що властиві антибактеріальним препаратам, зокрема порушення мікробіоценозу шлунково-кишкового тракту. Крім того, технологія prodrug дозволяє підви-

щити оральну абсорбцію препарату, захистити активну речовину від руйнування, вирішити питання захисту від дії соляної кислоти шлунка, забезпечити високу швидкість всмоктування.

Цефодокс швидко проникає в тканини, у тому числі мигдалини, легені й рідини організму. Концентрація Цефодоксу швидко досягає максимальних рівнів. У слизовій оболонці гайморових пазух уміст цефподоксиму становить 0,34 мг/л, у тканині піднебінних мигдалин — 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 [3]. Концентрація цефподоксиму в легеневій тканині через 6–8 годин вище від МПК₉₀ для таких респіраторних збудників, як *M.(B.) catarrhalis*, у 2 рази, *H.influenzae* і *S.pneumoniae* — у 20 разів, *S.pyogenes* — приблизно в 70 разів [5]. Цефодоксу властивий тривалий період напіввиведення. Препарат призначається перорально у вигляді таблеток або суспензії з розрахунку 10 мг на 1 кг маси тіла на добу. Розрахункова доза приймається у 2 прийоми через 2 години після їжі протягом 7–10 днів.

На сучасному етапі накопичена значна доказова база ефективності застосування цефподоксиму проксетилу в терапії бактеріальних респіраторних захворювань у дітей. Перш за все це вітчизняне проспективне дослідження «Цеф-Просто», у якому було показано високу ефективність препарату (88 % — висока та 10,2 % — помірна ефективність) у лікуванні бактеріальних захворювань органів дихання в дітей, а також доведено високий рівень безпеки препарату [4]. У проспективному дослідженні «Центр» було показано, що ефективність застосування препарату Цефодокс становила 93,1 % у хворих на позагоспітальну пневмонію [8].

Достатньо відомі праці науковців, присвячені ефективному застосуванню Цефодоксу при захворюваннях лор-органів у дітей та дорослих [3, 14], у терапії пневмоній [1, 11, 21] тощо.

Таким чином, підсумовуючи зазначені дані стосовно проблеми раціонального вибору стартового антибактеріального препарату в педіатрії, наводимо висловлювання член-кореспондента НАМН України, професора Волосовця О.П., що, на наш погляд, повністю відображає сутність проблеми: «Антибіотик для стартового лікування повинен мати оптимальний, а не лише широкий спектр антимікробної активності».

ВИСНОВКИ

1. На сучасному етапі відбувається зміна мікробного спектра та зростання резистентності до антибактері-

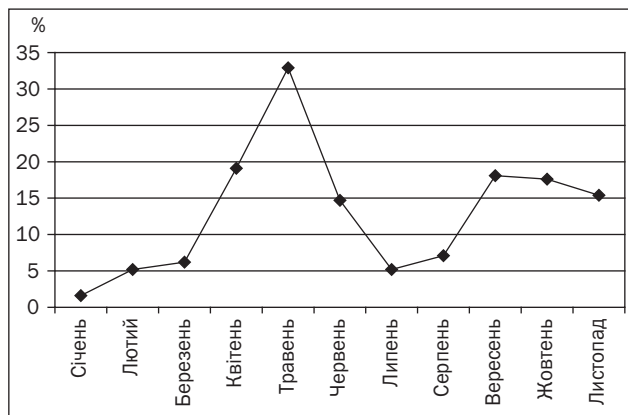


Рисунок 2. Сезонність виділення *Streptococcus pneumoniae* при інфекціях дихальної системи в дітей

Таблиця 1. Чутливість до антибіотиків *Streptococcus pneumoniae*, виділеного в дітей, мешканців м. Запоріжжя та Запорізької області, які хворіють на ГРЗ

Антибіотик	Чутливі штами (%)	Резистентні штами (%)
Ципрофлоксацин	98,5	1,5
Кліндаміцин	50,0	50,0
Еритроміцин	71,9	28,1
Оксацилін	3,2	96,8
Ванкоміцин	100	–
Цефтріаксон	100	–

альних препаратів основних збудників респіраторних інфекцій.

2. Антибактеріальний препарат цефподоксиму проксетил виступає препаратом вибору в стартовій терапії респіраторних захворювань у дітей.

Список літератури

1. Абатуров А.Е. Применение цефподоксима проксетила при лечении внебольничных пневмоний у часто болеющих детей раннего возраста / А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко // Современная педиатрия. — 2008. — № 2(19). — С. 26-29.
2. Альбицкий В.Ю. Прогноз развития научных исследований в педиатрии на 2006–2010 гг. / В.Ю. Альбицкий, И.И. Балаболкин, А.А. Баранов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — № 5. — С. 111-113.
3. 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.
4. Волосовец А.П. Результаты многоцентрового исследования «Цеф-ПРОСТО» (цефподоксима проксетил в стартовой терапии внебольничной пневмонии у детей) в Украине / А.П. Волосовец, А.Е. Абатуров, Л.В. Беш и др. // Современная педиатрия. — 2011. — № 2(36). — С. 107-112.
5. Волосовец А.П. Цефодокс (цефподоксима проксетил): трехлетний анализ клинического использования в педиатрии / А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов, О.Л. Дзюба [и др.] // Современная педиатрия. — 2009. — № 4. — С. 34-38.
6. Гилберт Д.Н. Справочник Энфорда по противомикробной терапии / Д.Н. Гилберт, Р.К. Меллеринг-младш., Д.М. Элиопулос [и др.]. — К.: Украинский медицинский вестник, 2012. — 272 с.
7. Диференційоване застосування антибактеріальних препаратів в педіатрії: Мат-ли ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії» // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 21–22. — С. 230-231.
8. Дядык А.И. Опыт применения цефподоксима у больных с внегоспитальными пневмониями (Результаты проспективного открытого исследования «ЦЕНТР») / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, Н.Л. Суворцева [и др.] // Ліки України. — 2009. — № 8. — С. 73-75.
9. Жель Ф. Від антибіотикограми до рецепту / Ф. Жель, М. Шомара, М. Уебер [та ін.] // Логос. — 2007. — С. 87-89.
10. Краковская А.В. Микробный пейзаж мокроты и бронхоальвеолярной жидкости у детей с хронической патологией дыхательных

путей и состояние поствакцинального иммунитета к возбудителям пневмококковой и гемофильной инфекции / А.В. Краковская: Автореф. дис... к.м.н., специальность 14.03.09 — Клиническая иммунология, аллергология. — Москва, 2012. — 22 с.

11. Крючко Т.А. Опыт применения Цефодокса в терапии внегоспитальных пневмоний / Т.А. Крючко, О.В. Бастаногова, О.Я. Ткаченко, Т.В. Шпехт // Совр. педиатрия. — 2008. — № 3(20). — С. 37-42.

12. Леженко Г.О. Роль Haemophilus influenzae у формуванні інфекційної патології в дітей / Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова, Л.І. Пантюшенко // Здоровье ребенка. — 2013. — № 1. — С. 67-72.

13. Майданник В.Г. Современные алгоритмы антибактериальной терапии острой пневмонии у детей / В.Г. Майданник // Клиническая антибиотикотерапия. — 2003. — № 3. — С. 9-19.

14. Митин Ю.В. Целесообразность применения в лор-практике цефалоспоринов III поколения для приема внутрь / Ю.В. Митин, Я.Ю. Гомза // Журнал ушных, носовых та горловых хвороб. — 2007. — № 2. — С. 59-63.

15. Морозова О.И. Применение молекулярно-генетического метода диагностики при бронхолегочных заболеваниях у детей / О.И. Морозова, Н.В. Морозова, О.В. Островская, В.К. Козлов // Дальневосточный медицинский журнал. — 2010. — № 2. — С. 48-51.

16. Нові перспективи використання пероральних цефалоспоринов в педіатрії: Мат-ли V Конгресу педіатрів України, 15–17 жовтня, м. Київ // Здоров'я України. — 2008. — № 24/1. — С. 36-37.

17. Страчунский Л.С. Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных от здоровых детей из организованных коллективов / Л.С. Страчунский, О.И. Кречикова, Г.К. Решедько [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия — 1999. — Т. 1, № 1. — С. 31-40.

18. Таточенко В.К. Значение лекарственной устойчивости микроорганизмов в педиатрической практике / В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе // Практика педиатра. — 2009, декабрь. — С. 5-11.

19. Федосеенко М.В. Перспектива вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции: современный взгляд на проблему / М.В. Федосеенко // РМЖ. — 2009. — № 17(1). — С. 36-42.

20. Чучалин А.Г. Белая книга / А.Г. Чучалин // Пульмонология. — М., 2003. — 68 с.

21. Harrison C.J. Cephalosporins: a review / C.J. Harrison, D. Bratchler // Pediatr. Rev. — 2008. — Vol. 29. — P. 264-267.

22. Muench D.F. Pneumococcal Infections / D.F. Muench, B.A. Cunha // <http://emedicine.medscape.com>

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

Отримано 03.11.13 □

Леженко Г.А.¹, Пашкова Е.Е.¹, Пантюшенко Л.И.²

¹Запорожский государственный медицинский университет

²КУ «Запорожская областная клиническая детская больница» ЗОС

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

Резюме. В работе приведены результаты бактериологического мониторинга 563 детей г. Запорожья и Запорожской области, больных острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ). Установлено, что в 15,3 % случаев возбудителем ОРЗ являлся *Streptococcus pneumoniae*. Проведенный анализ антибиотикограммы показал, что наибольшую чувствительность *Streptococcus pneumoniae* проявлял по отношению к цефалоспорианам III поколения, ванкомицину и ципрофлоксацину. Отмечалась высокая антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* к клиндамицину (50,0 %) и пенициллинам (96,8 %). На основании полученных данных доказана целесообразность применения в качестве стартового антибактериального препарата в терапии ОРЗ у детей цефподоксима проксетила.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, дети, *Streptococcus pneumoniae*, цефподоксима проксетил.

Lezhenko G.A.¹, Pashkova O.Ye.¹, Pantyushenko L.I.²

¹Zaporizhzhya State Medical University

²MI «Zaporszhzhyha Regional Clinical Children's Hospital» of ZRC, Ukraine

RATIONAL ANTIBACTERIAL THERAPY OF RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN

Summary. This article presents the results of bacteriological monitoring of 563 children from Zaporizhzhya and Zaporizhzhya region suffering from acute respiratory infections (ARI). 15.3 % cases ARI was caused by *Streptococcus pneumoniae* pathogen. The analysis of antibiograms showed the maximal antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to the third-generation cephalosporins, vancomycin and ciprofloxacin. A high antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* was observed to clindamycin (50.0 %) and penicillin (96.8 %). The rationale cefpodoxim proxetil use for starting antibacterial therapy of ARI in children was based upon the results.

Key words: acute respiratory infections, children, *Streptococcus pneumoniae*, cefpodoxim proxetil.