



УДК 616.2-022-085-035.015.8-053.2

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

ВИБІР РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В ДІТЕЙ З БАКТЕРІАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ ДИХАННЯ В УМОВАХ ЗРОСТАННЯ РІВНЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Резюме. У роботі розглядаються проблеми етіології бактеріальних респіраторних захворювань у дітей, а також антибактеріальної резистентності клінічних штамів збудників даної патології. Встановлено, що в 52,7 % випадків збудником бактеріальних захворювань органів дихання в дітей були бактерії роду *Haemophilus*. Проведений аналіз антибіотикограм показав, що на сучасному етапі стартовими антибактеріальними препаратами емпіричної терапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів у дітей є цефалоспорины III покоління.

Ключові слова: бактеріальні інфекції дихальних шляхів, рецидивуючий бронхіт, діти, антибіотикорезистентність, цефподоксиму проксетил.

Респіраторні інфекції — поширена проблема, що виникає в клінічній педіатричній практиці. Довгий час препаратом вибору для терапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів у дітей і дорослих були пеніциліни, але з часом все більше стало з'являтися резистентних до цих антибіотиків штамів. Резистентність збудників інфекцій дихальних шляхів становить глобальну проблему в усьому світі. На сьогодні відмічається тенденція до стирання межі між госпітальними та позалікарняними штамми мікроорганізмів у зв'язку з розвитком стійкості до цілих груп антибіотиків та формуванням мультирезистентності. Найпоширенішим механізмом бактеріальної резистентності — близько 80 % усіх випадків — є ферментативне розщеплення антибіотика [9]. Резистентність мікроорганізмів може бути пов'язана й зі зниженням проникності зовнішніх структур бактеріальної клітини, що сприяє формуванню стійкості одночасно до декількох груп антибіотиків. Найчастіше причиною цього явища стає повна або часткова втрата поринових білків [1]. Стійкість може виникнути внаслідок мутацій. Найчастіше антибактеріальна резистентність поширюється шляхом горизонтального переносу генів під час трансдукції, трансформації або кон'югації. Причому обмін генами може відбуватися навіть між бактеріями різних видів. Набута таким чином стій-

кість поширюється дуже швидко за рахунок розмноження стійких штамів.

Однією з причин появи стійкості до протимікробних препаратів є необґрунтоване та неадекватне застосування антибактеріальних препаратів, унаслідок чого раніше чутливі штами стають резистентними. Стійкість бактерій до антибіотиків є основною причиною, що обмежує ефективність антибактеріальної терапії при інфекційних захворюваннях. Ефективна антибактеріальна терапія неможлива без визначення чутливості патогенів до протимікробних засобів, однак її починають ще до отримання результатів визначення чутливості патогенів до антибіотиків. Тому знати рівень резистентності патогенних бактерій до антимікробних препаратів вкрай важливо для проведення адекватної емпіричної терапії.

Метою даного дослідження було вивчення активності антибіотиків щодо патогенних та умовно-

Адреса для листування з автором:
Леженко Геннадій Олександрович
E-mail: lezhenko@yandex.ru

© Леженко Г.О., Пашкова О.Є., Пантюшенко Л.І., 2016

© «Здоров'я дитини», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

патогенних штамів мікроорганізмів, виділених у пацієнтів із бронхолегеневими захворюваннями.

Матеріали та методи дослідження

Бактеріологічний моніторинг збудників бронхолегеневих захворювань проведено в 332 дітей віком від 3 до 14 років, жителів м. Запоріжжя та Запорізької області, які перебували на лікуванні в Запорізькій обласній клінічній дитячій лікарні у 2013–2014 рр. 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). Чутливість до пеніцилінів визначалася диско-дифузним методом з використанням оксацилінового диска (1 мкг). Визначення видів та чутливості до антибіотиків грам-позитивних та грам-негативних 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 враховувалася відповідно до таблиць SLSI та EUCAST [21].

Результати дослідження

Етіологічна структура збудників респіраторних захворювань у дітей, які перебували під нашим спостереженням, подана в табл. 1.

Як впливає з наведених даних, бактерії роду *Haemophilus* відіграють основну роль в етіології ін-

фекцій дихальних шляхів, при яких частка вказаних мікроорганізмів становить 52,7 % випадків.

Проведені дослідження чутливості патогенної мікрофлори до антибіотиків показали, що основна 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, у 74 % штамів відмічена резистентність до ампіциліну. Набута резистентність до ампіциліну бактерій роду *Haemophilus* обумовлена продукцією плазмідних β-лактамаз TEM-1 і ROB-1. Окрім ампіциліну, вказані ферменти частково гідролізують цефалоспорини I покоління, але вони не активні щодо препаратів II–III покоління [19]. Останнім часом стали з'являтися дані про штами *H. influenzae*, що стійкі до ампіциліну та амоксициліну й не продукують β-лактамази [20]. Такі мікроорганізми отримали назву BLNAR (β-lactamase negative ampicillin-resistance). Їх стійкість пов'язана зі зміною пеніцилінозв'язуючих білків або зниженням проникності зовнішньої клітинної мембрани, у результаті чого вони стають резистентними до інгібіторозахищених пеніцилінів й окремих цефалоспоринів [18]. У випадках наявності капсульованих штамів *Haemophilus* мікроорганізми, що були виділені, мали високу чутливість до цефалоспоринів II–III покоління. L-форми гемофільної палички у 63,6 % випадків мали набуту резистентність до всіх типів β-лактамаз, однак проявляли чутливість до фторхінолонів та левоміцетину й у 36,4 % випадків

Таблиця 1. Етіологічна структура збудників бронхолегеневих захворювань у дітей

Збудник	Частота виділення	
	Абс.	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	1,2
<i>Candida albicans</i>	4	1,2
<i>Candida non-albicans</i>	8	2,4
<i>Chryseomonas luteola</i>	4	1,2
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	0,9
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0,3
<i>Escherichia coli</i>	3	0,9
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	76	22,9
<i>Haemophilus influenzae</i>	98	29,5
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	0,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25	7,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	2,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	33	9,9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35	10,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	23	6,9
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5	1,5
Усього	332	100

проявляли помірну чутливість до цефалоспори-нів II–III покоління на тлі високої чутливості до фторхінолонів та левоміцетину. Частота виявлення штамів *Haemophilus influenzae*, резистентних до макролідів, становила 89 %. Резистентність до макролідів пов'язують з наявністю у *Haemophilus influenzae* фонові активності механізмів активного виведення [4]. Переважна більшість штамів *Haemophilus influenzae* з мікробіологічної точки зору належать до «дикой» популяції, позбавленої додаткових детермінант резистентності до цих антибактеріальних препаратів. Однак *in vivo* при прийомі рекомендованих доз концентрації макролідів в органах і тканинах виявляються недостатніми для забезпечення ерадикації патогену [9].

Проведена оцінка чутливості грампозитивних бактерій *Staphylococcus haemolyticus* та *Staphylococcus aureus* до дії антибактеріальних препаратів показала резистентність до пеніциліну, оксациліну/метициліну (табл. 2).

Стойкість стафілококів до β -лактамних антибактеріальних препаратів пов'язують або з продукцією β -лактамаз, або з наявністю додаткового пеніцилінзв'язуючого білка. Встановлення та диференціювання цих двох механізмів резистентності дозволяє надійно прогнозувати активність всіх β -лактамних антибіотиків без безпосередньої оцінки чутливості до кожного з цих препаратів [13]. Резистентність стафілококів до метициліну часто обумовлена іншими механізмами резистентності. Метицилінрезистентні стафілококи часто проявляють мультирезистентність [9]. Виявлено високу частоту резистентності даних мікроорганізмів до рифампіцину та фторхінолонів. Відповідальними

механізмами стійкості стафілококів до рифампіцину є мутації гена, що кодує мРНК-полімерази. Механізми стійкості до хінолонів у *Staphylococcus* повністю невідомі [1]. Стафілококи є природно резистентними до хінолонів першого покоління. Резистентність до фторхінолонів інших поколінь виникає при селекції резистентних мутантів. Вони проявляють перехресну резистентність до всіх аналогів препарату [9].

Резистентність до еритроміцину проявляли 88,9 % штамів *Staphylococcus haemolyticus* та 33,3 % штамів *Staphylococcus aureus*, що пов'язано з продукцією метилази, відповідальної за диметилування специфічного аденіну на 23S РНК. Це спричиняє зміну в структурі РНК, знижуючи спорідненість до макролідів [9]. Резистентність до триметоприму/сульфаметоксазолу становила 100 %. Стойкість мікроорганізмів до цих двох компонентів формується за допомогою кількох механізмів: зміни ферментних мішеней (ди- та тетрагідрофолатредуктаз для триметоприму та дигідроптероатсинтази для сульфаніламідів) і гіперпродукування цих ферментів [9].

Серед протестованих антибіотиків найбільшу активність щодо *Staphylococcus haemolyticus* та *Staphylococcus aureus* мали кліндаміцин, тетрациклін, тигециклін та квінупристин/дальфопристин. *Staphylococcus haemolyticus* у 94,4 % випадків був стійкий до гентаміцину, що зумовлено набуттям інактивуючих ферментів. Гентаміцин зберігав активність щодо *Staphylococcus aureus*, хоча рівень резистентності становив 20,8 %. Нечутливість до ванкомицину була встановлена у 38,9 % ізолятів *Staphylococcus haemolyticus* та 39,1 % штамів *Staphylococcus aureus*.

Таблиця 2. Чутливість до антибіотиків штамів *Staphylococcus haemolyticus* та *Staphylococcus aureus*, виділених із бронхіального аспірату в дітей із бронхолегеневою патологією

Антибіотик	Кількість штамів, %					
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>			<i>Staphylococcus aureus</i>		
	R	I	S	R	I	S
Пеніцилін G	100	0	0	95,7	0	4,3
Оксацилін	100	0	0	62,5	0	37,5
Гентаміцин	94,4	0	5,6	20,8	0	79,2
Рифампіцин	100	0	0	100	0	0
Ципрофлоксацин	88,9	0	11,1	70,8	0	29,2
Левовфлоксацин	88,9	0	11,1	45,8	37,5	16,7
Моксифлоксацин	88,9	0	11,1	50	4,2	45,8
Триметоприм/сульфаметоксазол	100	0	0	100	0	0
Кліндаміцин	27,8	0	72,2	25	0	75
Еритроміцин	88,9	0	11,1	33,3	0	66,7
Лінезолід	27,8	0	72,2	45,8	0	54,2
Ванкомицин	38,9	0	61,1	39,1	0	60,9
Квінупристин/дальфопристин	0	0	100	0	0	100
Тетрациклін	77,8	22,2	0	12,5	16,7	70,8
Тигециклін	77,8	0	22,2	4,2	0	95,8

Примітка: тут і в табл. 3: R – резистентні штами; I – помірно резистентні штами; S – чутливі штами.

Точний механізм резистентності стафілококів до ванкоміцину на сьогодні не встановлено, хоча його пов'язують зі збільшенням товщини клітинної стінки та концентрації пеніцилінзв'язуючих білків 2 та 2a [6]. Механізм розвитку стійкості стафілококів до лінезоліду, яку було виявлено у 27,8 % штамів *Staphylococcus haemolyticus* та 45,8 % штамів *Staphylococcus aureus*, пов'язаний з модифікацією рибосомальної мішені дії, що реалізується в мутаціях гена 23S rRNA [17].

Найбільші рівні резистентності було виявлено в умовно-патогенних збудників *Klebsiella pneumoniae*. *Klebsiella pneumoniae* не завжди має антибіотикорезистентність, але легко набуває цю властивість за допомогою плазмід [22].

Було зареєстровано високу частоту штамів, резистентних до цефтазидиму та цефотаксиму (70 %) (табл. 3), що в більшості випадків було обумовлено продукцією плазмідних β -лактамаз розширеного спектра (БЛРС). Незважаючи на те, що БЛРС пригнічуються тазобактамом, чутливість до піперациліну/тазобактаму не перевищила 26,7 %, що можна пояснити гіперпродукцією ферментів. Було зареєстровано значну поширеність штамів *Klebsiella pneumoniae*, стійких і до не- β -лактамних антибіотиків.

Рівень резистентності до норфлораксацину становив 75 %. Антибактеріальна дія хінолонів обумовлена інгібуванням реплікації бактеріальної ДНК за допомогою впливу на ДНК-гіразу. Стійкість бактерій до хінолонів пов'язують зі змінами в генах, що приводять до зміни структури ДНК-гірази — ферменту, який викликає реплікацію бактеріальної ДНК, або знижують проникнення хінолонів через клітинну

стінку грамнегативних бактерій. В обох випадках це відбувається внаслідок мутації хромосомних генів. Мутації, пов'язані зі структурними змінами в ДНК-гіразі, обумовлені дезорганізацією в гір-А- та гір-В-генах, що кодують функцію субодиниць гірази А і В [15].

Було встановлено 100% резистентність *Klebsiella pneumoniae* до триметоприму/сульфаметоксазолу. Найбільш часто механізмом резистентності до сульфаніламідів у клінічних штамів *Klebsiella pneumoniae* є плазмідна резистентність, обумовлена наявністю альтернативних сульфаніламідрезистентних варіантів дигідропротероатсинтети [9].

Також встановлено низьку активність амікацину (50 %), гентаміцину (48,3 %) та тобраміцину (56,5 %) за рахунок наявності резистентних та помірно резистентних штамів. Основним механізмом, що визначає стійкість *Klebsiella pneumoniae* до аміноглікозидів, є утворення аміноглікозидацетилтрансферазою специфічних ферментів AAC (3)-I та AAC (6')-I, що інактивують ці антибіотики. Модифікований у результаті реалізації зазначеного механізму антибіотик втрачає здатність зв'язуватися з рибосомами й пригнічувати біосинтез білка [16]. Найменша частота виявлення стійких штамів *Klebsiella pneumoniae* було зареєстрована до меропенему (резистентність 7,1 %), ципрофлоксацину (резистентність 26,7 %) та левофлоксацину (резистентність 21,4 %).

Отже, аналіз антибіотикорезистентності дозволив виявити певні тенденції й найбільш перспективні антибактеріальні препарати для лікування інфекцій респіраторного тракту до визначення антибіотикочутливості їх збудників.

Таблиця 3. Чутливість до антибіотиків штамів *Klebsiella pneumoniae*, виділених з бронхіального аспірату в дітей із бронхолегеневою патологією

Антибіотик	Кількість штамів, %		
	R	I	S
Ампіцилін	100	0	0
Піперацилін	93,8	0	6,2
Амоксицилін/клавуланат	87,5	0	12,5
Піперацилін/тазобактам	56,7	16,7	26,7
Цефтазидим	70	20	10
Цефтріаксон	24	13	63
Цефотаксим	70	20	10
Цефепім	25,5	13,4	61,1
Іміпенем	10	40	50
Меропенем	7,1	0	92,9
Амікацин	26,7	23,3	50
Гентаміцин	48,3	3,4	48,3
Тобраміцин	39,1	4,3	56,5
Ципрофлоксацин	26,7	3,3	70
Левофлоксацин	21,4	0	78,6
Норфлоксацин	75	0	25
Триметроприм/сульфаметоксазол	100	0	0

Встановлені дані є свідченням того, що на сучасному етапі оптимальними стартовими антибактеріальними препаратами емпіричної терапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів у дітей виступають цефалоспорини III покоління. При виборі препарату слід враховувати, що інфекційні процеси дихальних шляхів у більшості випадків є захворюваннями, які потребують амбулаторної допомоги. Тому переважно препаратами вибору виступають пероральні форми цефалоспоринів III покоління. У зв'язку з цим нашу увагу привернув препарат Цефодокс, що активний щодо грамположитивної і грамнегативної флори та проявляє стійкість до дії β-лактамаз.

Особливості фармакокінетики препарату забезпечують збереження необхідної концентрації діючої речовини в плазмі крові протягом 12 годин, що обумовлює можливість ерадикації збудників [8, 14]. 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 цефподоксим. Ця технологія дозволяє підвищити біодоступність препарату та мінімізує низку побічних дій, що притаманні антибактеріальним препаратам, — порушення мікробіоценозу шлунково-кишкового тракту. Крім того, технологія Prodrug дозволяє підвищити оральну абсорбцію препарату, захистити активну речовину від руйнування, вирішити питання захисту від дії соляної кислоти шлунка, забезпечити високу швидкість всмоктування. Після одноразового й багаторазового прийому препарату через 1,9–3,1 год досягається терапевтична концентрація 1,0–4,5 мг/л. Препарат добре розподіляється в органах і тканинах. У легеневій тканині протягом 3–6 годин концентрація препарату становить 0,6–0,9 — 0,5–0,8 мг/кг, це 70–80 % від концентрації в плазмі крові, у слизовій бронхів — 0,9 мг/кг (50 %), в альвеолярних клітинах — 0,1–0,2 мг/кг (10 %), а в плевральній і запальній рідині накопичується до 70–100 % від концентрації в плазмі крові [2]. Концентрація цефподоксиму в легеневій тканині через 6–8 годин вища за 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 [3]. Цефодоксу притаманний тривалий період напіввиведення. Цефодокс призначається перорально у вигляді таблеток або суспензії з розрахунку 10 мг на 1 кг маси тіла на добу. Розрахункова доза розділяється на 2 прийоми через 2 години після їжі протягом 7–10 днів. Слід зазначити, що на сучасному етапі відсутні специфічні диски та інші засоби для визначення чутливості флори саме для Цефодоксу, тому що зазначений препарат є проліками, які стають активними лише в стінці тонкої кишки, де вони перетворюються на активну форму. Тому чутливість флори визначали певною мірою емпірично, з урахуванням чутливості до загальної групи цефалоспоринів III покоління та власного досвіду, а також наявності доказової бази.

Власний досвід застосування цефподоксиму проксетилу в терапії дітей, хворих на пневмонію, гострий і рецидивуючий бронхіт, синусит, що викликані найбільш поширеними збудниками, у тому числі і *Haemophilus influenzae*, показав високу ефективність препарату, здатність до повної ерадикації патогену та його безпечність [10–12].

Пацієнтам, хворим на гострий синусит, як антибактеріальний препарат ми призначали цефподоксиму проксетил (Цефодокс) у віковому дозуванні (10 мг/кг маси тіла на добу у 2 прийоми, максимальна добова доза — 400 мг). Тривалість лікування становила 10 днів. Клінічні ознаки оцінювалися до початку дослідження, на 5-й і 11-й день від початку терапії. Тяжкість симптомів оцінювалася за декількома параметрами: лихоманка, закладеність носа, виділення з носа, риноскопична картина (Рязанцев С.В. и соавт., 2009). Сума всіх балів становила загальний клінічний рахунок (ЗКР). Ступінь тяжкості розцінювався як тяжкий при рівні ЗКР понад 8 балів, як середньотяжкий — якщо ЗКР становив до 8 балів.

Клінічна ефективність терапії оцінювалася як «значне поліпшення» при повному зникненні ознак захворювання (зниження ЗКР не менше ніж на 90 % або ЗКР на 11-й день, що дорівнює 0); «поліпшення» — при частковому зникненні ознак захворювання без необхідності проведення подальшої антибактеріальної терапії (зниження ЗКР на 60 %); «без ефекту» — за відсутності позитивної динаміки (зниження ЗКР менше ніж на 60 %), що вимагає зміни антибактеріального препарату; «погіршення» — при прогресуванні ознак синуситу, що вимагають зміни антибактеріального препарату.

До початку лікування більшість хворих (74 дитини — 97,4 %) скаржилися на закладеність носа, головний біль, підвищену стомлюваність, субфебрилітет. У 49 (64,5 %) пацієнтів спостерігалися слизові виділення з носа, у 16 (21,1 %) — слизово-гнійні та в 11 (14,5 %) дітей — гнійні. У частини хворих дітей (47,4 %) батьки відзначали неприємний запах з рота. Риніт у 63 (82,9 %) дітей супроводжувався кашлем, що посилювався після сну. При пальпації й перкусії в 57 % пацієнтів відмічалася підвищена чутливість або болючість у ділянці передньої стінки верхньощелепної пазухи і/або передньої і нижніх стінок лобової пазухи. У всіх хворих діагноз синуситу був підтверджений при рентгенологічному дослідженні навколоносових пазух. За даними ЗКР у 55 (72,4 %) дітей захворювання розцінене як середньотяжке, а у 21 (27,6 %) пацієнта воно мало тяжкий перебіг. У клінічному аналізі крові в більшості дітей (66 пацієнтів — 86,8 %) в перший день дослідження спостерігалися незначні зміни у вигляді лейкоцитозу, зсуву лейкоцитарної формули вліво, збільшення швидкості осідання еритроцитів.

Застосування Цефодоксу приводило до поліпшення стану хворих з перших днів лікування: вже на 2–3-й день прийому препарату нормалізувалася температура тіла, зникали головні болі, з 3–5-го дня

терапії поліпшувалося носове дихання, зменшувалися прояви кашлю.

На тлі лікування Цефодоксом спостерігалися значне зменшення ринореї та зміна характеру виділень з носа. На 5-й день терапії в жодного хворого не було гнійних виділень з носа, слизово-гнійні виділення зберігалися лише в 7 (9,2 %) хворих, зменшилася кількість дітей із серозними виділеннями з носа до 16 (21,1 %). У 53 (69,7 %) пацієнтів на 5-й день терапії Цефодоксом виділення з носа були відсутні. Дані риноскопії на 5-й день терапії також свідчили про позитивну динаміку: зменшилися гіперемія й набряклість слизової оболонки порожнини носа, а у 26 (34,2 %) пацієнтів риноскопична картина відповідала нормі. При обстеженні на 11-й день від початку терапії в 72 дітей (94,7 %) риноскопична картина нормалізувалася, виділення з носа відсутні, і лише у 4 (5,3 %) спостерігалися слизові виділення й зберігався помірний набряк слизової оболонки порожнини носа, їм було продовжено курс лікування до 14 днів з клінічним одужанням. При лабораторному дослідженні на 11-ту добу в усіх дітей нормалізувалися показники в аналізах периферичної крові.

Застосування в терапії дітей, хворих на гострий бактеріальний та рецидивуючий бронхіти, цефалоспорино III покоління Цефодоксу вже з перших днів терапії сприяло позитивній динаміці клінічної картини. На 2–3-й день прийому препарату відбувалося покращення загального стану: зменшувалися симптоми інтоксикації, нормалізувалася температура тіла, поліпшувалися сон, настрій, апетит. На тлі нормалізації загального стану з 3–4-го дня аускультативна картина в легенях характеризувалася зменшенням кількості хрипів з повним їх зникненням на 5–7-й день терапії. Одночасно відбувалося зменшення інтенсивності й полегшення кашлю та покращення реологічних характеристик мокротиння. На 5–7-й день терапії Цефодоксом спостерігалася й позитивна динаміка гематологічних показників з повною нормалізацією гемограми на 8–10-й день лікування.

Діти, хворі на пневмонію, отримували ступінчасту терапію: з 1-го дня госпіталізації внутрішньовенно цефалоспорино III покоління, з 4-го дня за наявності позитивної клінічної динаміки призначався Цефодокс перорально. Добова доза, поділена на 2 прийоми через кожні 12 годин, Цефодоксу становила 10 мг/кг. Тривалість антибактеріальної терапії — 10–14 днів. Ефективність антибіотикотерапії оцінювалася за динамікою скарг, клініко-лабораторних показників та даних рентгенологічного дослідження.

Аналіз результатів проведеного лікування дітей, хворих на пневмонію, показав наявність позитивної динаміки та нормалізацію клінічного стану до закінчення курсу терапії в усіх пацієнтів. Температура тіла знижувалася наприкінці 2–3-го дня, а до 7-го дня лікування вона була в межах норми у всіх дітей. Одночасно зникали прояви астеничного синдрому:

діти були більш активними, підвищувався апетит, зменшувалися слабкість, загальне нездужання. Нормалізація фізикальних змін в легенях відмічалася в середньому на 8–12-й день лікування. Після закінчення терапії задишки не спостерігалося в жодному випадку. Майже у всіх (92 %) дітей на 10–14-й день лікування зникав кашель, у 8 % пацієнтів кашель хоча і залишався, але був незначним і не супроводжувався погіршенням загального стану та самопочуття дитини. Контрольна рентгенограма органів грудної клітки в групі хворих на пневмонію показала значне зменшення інфільтративної тіні на 5–6-й день терапії та повне зникнення вогнища пневмонічної інфільтрації легень на 10–12 день терапії

На 5–7-й день терапії Цефодоксом хворих на пневмонію дітей спостерігалася позитивна динаміка гематологічних показників, повна нормалізація гемограми відбувалася на 8–10-й день лікування. У всіх хворих, які отримували Цефодокс, при проведенні контрольного мікробіологічного дослідження після закінчення курсу терапії патогенна флора в значущих концентраціях не висівалася. У жодному випадку не спостерігалося клінічних ознак порушень мікробіоценозу кишечника, що підтверджувалося мікробіологічними дослідженнями калу.

Крім того, **накопичена велика 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 у дітей, а також доведено високий рівень безпеки препарату [5]. У проспективному дослідженні «Центр» було показано, що ефективність застосування препарату Цефодокс становила 93,1 % у хворих на позагоспітальну пневмонію [7].

Слід відзначити добру переносимість препарату Цефодокс, приємний смак та зручність у дозуванні. Побічних ефектів у хворих, які перебували під спостереженням, не відзначено.

Відсутність ефекту при застосуванні цефалоспорино III покоління з високим ступенем вірогідності виступає свідченням наявності резистентної мікрофлори, що потребує застосування інших препаратів з урахуванням даних про антибіотикорезистентність.

Висновки

1. На сучасному етапі відбувається зміна мікробного спектра та зростання резистентності основних збудників респіраторних інфекцій до антибактеріальних препаратів.

2. Основу адекватної етіотропної терапії бактеріальних захворювань органів дихання в дітей становить емпірична стартова антимікробна терапія з урахуванням передбачуваного збудника та його можливої антибіотикорезистентності.

3. Застосування цефалоспорино III покоління Цефодокс як стартової антибактеріальної терапії за-

хворювань органів дихання у дітей є раціональним та ефективним, він може бути використаний як препарат вибору.

Список літератури

1. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия (руководство для врачей) / Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепяхин. — М.: Универсум, 2006. — 920 с.
2. 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.
3. 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.
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. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae* (Метод. рекомендации для микробиологов) // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 93-109.
6. Дехнич А.В. Выявление резистентности к метициллину и другим бета-лактамам антибиотикам методом скрининга: Методическое пособие / А.В. Дехнич. — М., 1998.
7. Дядык А.И. Опыт применения цефподоксима у больных с внегоспитальными пневмониями (Результаты проспективного открытого исследования «ЦЕНТР») / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, Н.Л. Суровцева [и др.] // Ліки України. — 2009. — № 8. — С. 73-75.
8. Диференційоване застосування антибактеріальних препаратів в педіатрії (за матеріалами ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії») // Новості медицини і фармації. — 2007. — № 21-22. — С. 230-231.
9. Жель Ф. Від антибіотикограми до рецепта / Ф. Жель, М. Шомара, М. Уебер [та ін.] // Логос. — 2007. — С. 87-89.
10. Леженко Г.О. Досвід застосування Цефодоксу в лікуванні позалікарняних пневмоній та рецидивуючих бронхітів у дітей / Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова // Здоров'я ребенка. — 2010. — № 4. — С. 29-31.
11. Леженко Г.О. Обґрунтування вибору тактики фармако-терапії гострих синуситів у дітей / Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова, Л.І. Пантюшенко // Современная педиатрия. — 2012. — № 3. — С. 95-98.

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

13. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации. Методические указания. МУК 4.2. 1890-04. — М., 2004.

14. Нові перспективи використання пероральних цефалоспоринов в педіатрії. За матеріалами V Конгресу педіатрії України, 15-17 жовтня, м. Київ // Здоров'я України. — 2008. — № 24/1. — С. 36-37.

15. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.

16. Семенов В.М. Микробиологические и биологические аспекты резистентности к антимикробным препаратам / В.М. Семенов, Т.И. Дмитраченко, И.В. Жильцов // Медицинские новости. — 2004. — № 2. — С. 10-17.

17. Bouza E. Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies / E. Bouza, P. Munoz // Clin. Microbiol. Infect. — 2001. — Vol. 7 (Suppl. 4). — P. 75-82.

18. Burry A. Susceptibility of β -lactamase producing and non-producing ampicillin-resistance strains of *Haemophilus influenzae* to cefibuten, cefaclor, cefuroxime, cefixime, cefotaxime and amoxicillin clavulanic acid / A. Burry, P. Fuchs, M. Pfaller // Antimicrob. Agents Chemother. — 1993. — Vol. 37. — P. 14-18.

19. Hoban D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections / D. Hoban, D. Felmingham // J. Antimicrob. Chemother. — 2002. — Suppl. S1. — P. 49-59.

20. Jones R. 1994-95 survey of *Haemophilus influenzae* susceptibility to tenorally administered agents / R. Jones, M. Jacobs, J. Washington, M.A. Pfaller // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 27. — P. 75-83.

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

22. Struelens M.J. European NDM-1 Survey Participants: New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe / M.J. Struelens, D.L. Monnet, A.P. Magiorakos [et al.] // Euro Surveill. — 2010. — Vol. 15 (46). — P. 19716.

Отримано 18.01.16 ■

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

¹Запорожский государственный медицинский университет

²КУ «Запорожская областная клиническая детская больница» ЗОС

ВИБОР РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗРАСТАНИЯ УРОВНЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Резюме. В работе рассматриваются проблемы этиологии бактериальных респираторных инфекций у детей и антибактериальной резистентности клинических штаммов возбудителей данной патологии. Установлено, что в 52,7 % случаев возбудителем бактериальных инфекций дыхательных путей у детей были бактерии рода *Haemophilus*. Проведенный анализ антибиотикограмм показал, что на современном этапе стартовыми антибактериальными препаратами эмпирической терапии бактериальных инфекций дыхательных путей у детей являются цефалоспорины III поколения.

Ключевые слова: бактериальные инфекции дыхательных путей, рецидивирующий бронхит, дети, антибиотикорезистентность, цефподоксима проксетил.

Lezhenko H.O.¹, Pashkova O.Ye.¹, Pantushenko L.I.²

¹Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia

²Municipal Institution «Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital» at Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia, Ukraine

CHOICE OF RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY IN CHILDREN WITH BACTERIAL RESPIRATORY DISEASES IN THE CONDITIONS OF INCREASED ANTIBIOTIC RESISTANCE

Summary. The paper deals with the problem of etiology of bacterial respiratory diseases in children, as well as antibiotic resistance of clinical strains of this disease pathogen. It is found that in 52.7% of cases, the pathogens of bacterial respiratory diseases in children were bacteria of *Haemophilus* species. The analysis of antibiograms showed that at the present stage, the third generation cephalosporins are the initial antibiotics for empirical treatment of bacterial respiratory infections in children.

Key words: bacterial respiratory infections, recurrent bronchitis, children, antibiotic resistance, cefpodoxime proxetil.