

Н.В. Банадига, д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії ФПО Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського

Вибір антибактеріальної терапії в лікуванні бронхітів у дітей

Серед актуальних проблем клінічної медицини залишаються бронхіти у дітей. Кожний педіатр у повсякденній практиці зустрічається з цією патологією, щоразу вирішуючи при цьому низку питань стосовно виваженості диференційного діагнозу (з пневмонією, стороннім тілом дихальних шляхів тощо), обсягу і складу терапії, в т.ч. етіотропної та ін.

Ведення гострого простого бронхіту здебільшого не викликає труднощів, лікування зазвичай є результативним; натомість такі бронхіти, як рецидивуючий, гострий обструктивний, хронічний, вимагають від педіатра особливої уваги. Чи не найголовніше для фахівця – чітко визначитись у тому, коли дитина зі згаданими вище формами бронхіту має бути направлена до дитячого пульмонолога, торакального хірурга, алерголога; адже в разі повторного обструктивного бронхіту пацієнт потребує ретельного цілеспрямованого обстеження; хворих на хронічні бронхіти обов'язково ведуть лікар-пульмонолог або торакальний хірург. Водночас першим спеціалістом, до якого звертаються батьки з приводу появи в дитини кашлю (гострого бронхіту чи загострення рецидивуючого/хронічного бронхіту), найчастіше є дільничний педіатр. Найбільш труднощі виникають під час вибору етіотропної терапії, що обумовлено відсутністю тестових систем для ідентифікації збудника. За таких обставин лікар керується даними ґрунтовних досліджень щодо чутливості бактерій до антибіотиків (Ю.Г. Антипкін і співавт., 2009; А.П. Волосовець і співавт., 2004; В.П. Костроміна і співавт., 2007). Саме з цих міркувань вимагають обговорення етіологічні фактори найбільш частих форм бронхітів (гострого простого, рецидивуючого, хронічного) та питання щодо потреби і виваженості антибактеріальної терапії.

Гострий простий бронхіт – гостре запалення слизової оболонки бронхів переважно вірусного або вірусно-бактеріального походження без клінічних ознак бронхіальної обструкції. Етіологія гострого бронхіту здебільшого представлена збудниками гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ – грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальної, аденовірусної), а також коку, кашлюку; бактеріальними чинниками (стафілококами, стрептококами, гемофільною паличкою). Бактеріальна флора здебільшого приєднується до первинно вірусної або нашаровується у випадках, коли цілісність слизового шару бронхів порушена (у разі аспірації, інтубації, травми). Результати досліджень доводять роль бактеріальних збудників у виникненні амбулаторних бронхітів. Зокрема, серед дітей віком понад 4 роки бронхіти вірусної етіології реєструються у 20% випадків, у хворих віком від 2 тиж до 4 років – менш ніж у 10% випадків. В останній групі частіше зустрічаються вірусно-бактеріальні асоціації, інколи поєднання вірусів та інших інфекційних збудників (грибів, хламідій, мікоплазм).

За гострого простого бронхіту типового перебігу важливими етіологічними збудниками є пневмокок, мораксела, гемофільна паличка (Г.А. Самсигіна, 2009). У випадку атипичного позалікарняного бронхіту йдеться про такі збудники, як хламідії (*S. trachomatis* у дітей 1-го року життя, *S. pneumoniae* – у віковій групі >10 років), мікоплазми, що обумовлює певні особливості клінічного перебігу, а саме малосимптомний підгострий початок з нормальною або субфебрильною температурою тіла, відсутність інтоксикаційного синдрому, сухий непродуктивний нав'язливий кашель.

В етіологічній структурі типових бронхітів, тобто тих, що виникли у звичайних умовах проживання дитини, представлені численні збудники: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*. Для них характерний гострий початок із вираженою температурною реакцією, інтоксикацією, кашлем і досить вираженими фізикальними проявами.

Рецидивуючий бронхіт – захворювання бронхів з повторенням епізодів гострого бронхіту (2-3 рази на рік) протягом 1-2 років на тлі ГРВІ без клінічних проявів обструкції. Етіологія рецидивуючого бронхіту досить різноманітна: віруси, бактерії, в т.ч. мікоплазми, при цьому нерідко істинною причиною загострення є вірусно-бактеріальні асоціації. Дослідження останніх років все більше акцентують увагу на ролі саме асоціацій, що обумовлено погіршенням загального стану здоров'я дітей. Насамперед суттєво збільшилась поширеність хронічних інфекцій (синуситів, тонзилітів, карієсу), які діагностують у 25-30% дітей дошкільного віку. За таких умов постійна персистенція в організмі патогенної та умовно-патогенної флори не лише спричиняє імуносупресивний вплив, а й за умови переохладження призводить до виникнення чи загострення бронхіту.

Власні клінічні спостереження свідчать про те, що нерідко загострення супроводжується тривалим малопродуктивним кашлем, невиразністю фізикальних даних, що мотивують проведення санаційної бронхоскопії з дослідженням бронхоальвеолярного лаважу. За результатами цих спостережень встановлено переважання катарально-гнійного ендобронхіту (61,1% випадків) та катарального (27,8%), що обумовлено тривалістю хвороби, відсутністю систематичного спостереження та реабілітації (Н.В. Банадига, 2010). Згадані результати акцентують увагу на комплексному та індивідуальному підході до лікування кожної дитини, виваженості медикаментозної, в т.ч. антибактеріальної, терапії.

Хронічний бронхіт – хронічне ураження бронхів з повторними загостреннями, морфологічною перебудовою секреторного апарату слизової оболонки, розвитком склеротичних змін у глибоких шарах бронхіальної стінки. Етіологія хронічного та рецидивуючого бронхіту в основному схожа із суттєвим переважанням пневмококу. Водночас у цих хворих відсутній зв'язок між структурою інфекційних збудників у вогнищах хронічної інфекції та їх роллю у виникненні загострення бронхіту.

За результатами власних бактеріологічних досліджень бронхоальвеолярного лаважу, проведеного під час загострення хронічного бронхіту, вдалося з'ясувати, що структура причинних збудників пов'язана з глибиною та характером ендобронхіту. Зокрема, у випадку катарально-гнійного ендобронхіту частіше виділяли стафілококи (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*; 41,6% випадків), стрептококи (*S. pneumoniae*; 59,5%); гнійного – здебільшого бактеріальні асоціації грампозитивної флори та *Pseudomonas*

aeruginosa (18,6% випадків). Останнє обумовлене насамперед частою госпіталізацією цих хворих, що вирізняє суттєве зростання ролі внутрішньолікарняної флори у формуванні та перебігу запального процесу. Наші спостереження узгоджуються із серією досліджень провідних фахівців (Ю.Г. Антипкін і співавт., 2003; 2009), що підтверджують переважання грампозитивної флори (стрепто-, стафілококів) у рідині бронхоальвеолярного лаважу (51,5% випадків), і лише у 13,5% дітей виявляють грамнегативних збудників (*P. aeruginosa*, *Klebsiella*).

Водночас багаторічний клініко-бактеріологічний моніторинг, проведений Науково-дослідним інститутом педіатрії РАМН, з'ясував, що мікробний спектр у випадку хронічних бронхогенних захворювань у дітей у період загострення представлений переважно двома пневмотропними мікроорганізмами. Серед них *H. influenzae* є домінуючим причинним фактором інфекційного процесу (61-70% випадків, з яких у 27% випадків має місце поєднання із пневмококом; І.К. Волков, 2003); на другому місці – пневмокок (35% випадків). Значно рідше визначається участь у виникненні хронічного запалення *Branhamella catarrhalis* (4-10% випадків), *Proteus mirabilis* (2,2%), *Klebsiella pneumoniae* (1,1%), *Streptococcus pyogenes* (1,1%), *Staphylococcus aureus* (0,1%). Приблизно у третині хворих виявляється асоціація цих мікробів, що зумовлює тяжкий перебіг захворювання (М.О. Смірнова, Н.Н. Розінова, 2004).

Мікробіологічна структура збудників хронічного бронхіту обумовлена також виникненням вторинної імунопатії слизової бронхів. Зокрема, у випадку катарального ендобронхіту, що асоціюється найбільш сприятливим перебігом і початком хронічного бронхіту, дослідження бронхоальвеолярного лаважу демонструє високу лізоцимну активність бронхіального секрету, гіперпродукцію сіалових кислот та протеїну у поєднанні з високим рівнем IgG, фізіологічним – IgA. Загалом це пояснює не лише мінімальну активність запалення, а й слизистий характер бронхіального вмісту. Надалі в міру прогресування хронічного запалення в бронхіальному дереві зменшуються бактерицидна активність нейтрофілів, альвеолярних макрофагів, лізоциму, вміст IgA, що обумовлює формування вторинного імунodefіцитного стану. Вторинна імунопатія слизової оболонки бронхів сприяє швидкому розмноженню бактерій, активації запального процесу, виникненню мукоциліарної недостатності та структурній перебудові шарів бронхів (Н.В. Банадига, 2010).

Останнім часом особливого значення надають інтраламінарному генезу загострень хронічного бронхіту, коли реактивується ендогенна (власна) мікрофлора. Зниження захисно-очисної функції бронхів і персистенція в них інфекційних агентів визначають підвищену ймовірність періодичних активацій бактеріальної флори бронхів, особливо під впливом несприятливих погодних умов і переохладження. Окремими дослідженнями доведено зв'язок інфекційного

чинника з клінічними проявами захворювання, що важливо враховувати під час емпіричної терапії, коли ще не отримано результатів культуральних досліджень.

Виникнення гострого бронхіту і загострення рецидивуючого в дітей, як зазначалося вище, можуть бути спричинені збудниками групи ГРВІ. За цих умов протівірусну (етіотропну) терапію доцільно призначати у перші 48 год захворювання.

У решті випадків постає питання потреби, вибору та раціональності антибактеріальної терапії. На жаль, на цьому етапі ми змушені говорити про часте (в т.ч. необґрунтоване) використання антибактеріальних засобів. Саме з цих міркувань першочергово слід визначитись у мотивації призначення антибіотиків, надалі – здійснити вибір, адекватний патології, тяжкості стану хворого.

Приводом до емпіричного призначення (до отримання підтвердження бактеріальної етіології хвороби) антибіотиків є:

- вік пацієнта <6 міс;
- ознаки дихальної недостатності;
- виражений інтоксикаційний та дегідратаційний синдроми;
- несприятливий преморбідний фон (недоношеність, гіпотрофія, пологова травма);
- вогнища хронічної інфекції, супуття хронічна патологія;
- відсутність ефекту від амбулаторного лікування протягом 24-36 год;
- висока ймовірність запального процесу бактеріального походження.

Клінічно ймовірність бактеріальної інфекції вважається високою, якщо в дитини наявний один або декілька з таких проявів: температура тіла >38 °С протягом ≥3 днів; задишка (підвищення частоти дихання на ≥20-25% від вікової норми за відсутності бронхіальної обструкції; втягнення податливих місць грудної клітки або стогнуче дихання за відсутності бронхіальної обструкції; виражений токсикоз; поява гнійного мокротиння або збільшення його кількості; у загальному аналізі крові лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення ШОЕ; патогенна мікрофлора в кількості 10⁵ КУО/мл у мокротинні.

Таким чином, визначившись у необхідності антибактеріальної терапії, слід забезпечити її раціональність. Це передбачає попереднє вивчення антибактеріального анамнезу дитини. Якщо цьому загостренню бронхіту передувала антибактеріальна (з будь-якої причини) терапія β-лактамами або макролідами, зростає ризик носійства резистентних штамів мікроорганізмів. Тривалість часу, протягом якого зберігається негативна дія попередньої антибактеріальної терапії, точно не встановлена; тому в клінічній практиці дотримуються положення про неможливість повторного використання препарату раніше ніж через 3 міс. Тому у випадку чергового загострення слід застосовувати засіб, відмінний від використаного раніше, навіть якщо той був клінічно ефективним.

Критеріями вибору антибіотиків є врахування природної активності проти основних збудників загострення; низький рівень набутої резистентності збудника до цієї групи препаратів

Продовження на стор. 46.

Н.В. Банадига, д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії ФПО Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського

Вибір антибактеріальної терапії в лікуванні бронхітів у дітей

Продовження. Початок на стор. 45.

у країні та регіоні; клінічна ефективність у разі бронхітів, доведена результатами контрольованих порівняльних досліджень.

Раціональність призначення антибіотиків визначається лікарем у кожному конкретному випадку з урахуванням користі від терапії та ризику побічних реакцій, можливості розвитку бактеріальної антибіотикорезистентності. Вибір антибактеріальної терапії для лікування інфекції нижніх відділів респіраторного тракту практично завжди здійснюється емпірично; він ґрунтується на рекомендаціях емпіричної стартової терапії з урахуванням вірогідної етіології захворювання та чутливості ймовірного збудника в конкретному регіоні. Крім того, під час вибору антибактеріального препарату необхідно враховувати низку чинників: вік дитини, індивідуальну переносимість, поза-лікарняний чи внутрішньолікарняний (госпітальний) характер зараження, особливості клінічної картини хвороби (типова, атипова), характер перебігу (затяжний, рецидивуючий, хронічний), ефективність попередньої терапії.

Найбільш прийнятною тактикою є призначення за типової картини гострого бронхіту антибіотиків широкого спектра дії. Наразі фармацевтична промисловість пропонує великий арсенал антибактеріальних пероральних препаратів широкого спектра дії. Одним із базисних засобів, здатних пригнічувати на ранніх стадіях розвиток інфекції у верхніх і нижніх дихальних шляхах, є амоксицилін (у т.ч. з клавулановою

кислотою). Встановлена висока ефективність препаратів проти основних збудників запалення дихальних шляхів.

Клінічний досвід доводить зручність, ефективність та безпечність використання препарату Флемоксин Солютаб (Astellas), який завдяки новим технологіям містить мікрогранули, вкриті захисною оболонкою, що забезпечує вивільнення амоксициліну лише у верхніх відділах тонкого кишечника та 93% біодоступність препарату; мінімальний вплив на кишкову мікрофлору. Препарат створює високу та стабільну концентрацію у мокротинні, чим підвищує санаційний ефект (Л.С. Страчунский, С.Н. Слов, 2002). Використання Флемоксину Солютаб у випадку гострого амбулаторного (бактеріального) бронхіту, а також у деяких випадках загострення рецидивуючого бронхіту доводить його високу клінічну ефективність.

У разі загострення рецидивуючого та хронічного бронхітів показаннями до призначення антибіотиків є наявність клінічних (слизисто-гнійний або гнійний характер мокротиння, ознаки інтоксикаційного синдрому) та рентгенологічних ознак активності бронхолегеневого процесу, а також виділення з мокротиння патогенної мікрофлори ($>10^5$ КУО/мл секрету). Здебільшого виділяють *S. pneumoniae* (32-40%), *H. influenzae*, *M. catarrhalis* як в монокультури, так і в асоціаціях. Імпонують результати окремих досліджень (Ю.Г. Антипкін, 2008), що акцентують увагу на ролі асоціації збудників у 41% випадків бронхіту у дітей; з цим узгоджуються і наші власні дані.

У зв'язку з цим вибір антибактеріального середника ґрунтується на чутливості флори до препарату та відсутності алергічних реакцій на нього в пацієнта. У сучасних умовах найчастіше застосовують пеніцилін та його напівсинтетичні похідні (амінопеніциліни, захищені амінопеніциліни), цефалоспорины II-III покоління та макроліди.

Останнім часом спостерігається зростання ролі інфекцій, що викликаються патогенними збудниками, які продукують β -лактамази та спроможні руйнувати β -лактаманне кільце в структурі пеніцилінів та цефалоспоринов. Такий механізм захисту притаманний *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, ентеробактеріям. Саме тому розширився діапазон застосування в клінічній практиці сполук, здатних інактивувати β -лактамазу бактерій: клавуланової кислоти (клавуланату), сульбактаму, тазобактаму (інгібіторів β -лактамаз). Створення комбінованих (захищених) препаратів дало змогу не лише зберегти «старі» пеніциліни, а й суттєво розширити спектр їх дії стосовно грамнегативних бактерій. Широкого застосування набула комбінація амоксициліну та клавуланату. Доповнення амоксициліну інгібітором β -лактамази (клавулановою кислотою) суттєво підвищує ефективність антибактеріальної терапії в тих випадках, коли збудниками є штами, що продукують β -лактамази. Підвищений інтерес до цієї групи антибіотиків пояснюється й тим, що з'явилися нові лікарські форми, які покращують переносимість і забезпечують хорошу біодоступність, зокрема Флемоклав Солютаб (амоксицилін/клавуланат – 4:1), що випускається у формі диспергованих таблеток (Astellas).

Препарат представлений мікрогранулами, що містять амоксицилін та клавуланову кислоту. Мікрогранули містять кислотостійкий наповнювач, який не піддається руйнуванню соляною кислотою шлункового соку, а тому попереднє розчинення препарату у воді не впливає на його фармакокінетику. Швидке та максимально повне всмоктування активних компонентів у верхніх відділах тонкої кишки забезпечує швидкий ефект антибіотичної дії, а також суттєво зменшує час перебування амоксициліну та клавуланової кислоти в кишечнику, зменшуючи їх негативний вплив на кишкову мікрофлору. Препарат Флемоклав Солютаб у разі потреби добре поєднується з аміноглікозидами, цефалоспорином, ванкомицином (синергічна дія).

Амоксицилін/клавуланат також високоактивний проти таких анаеробів, як *Bacteroides* і *Fusobacterium*, що зазвичай виявляються в дітей в разі супутніх захворювань органів дихання – хронічних тонзилітів і синуситів (Г.А. Самсигіна, Н.А. Саїдова, 2004).

Принципове значення у повсякденній практиці лікаря має правильний шлях введення (застосування) антибіотика. У переважній більшості випадків, коли бронхіт має неускладнений перебіг та інтоксикаційний синдром мінімальний, застосовують сучасні антибактеріальні препарати з хорошою біодоступністю для перорального застосування (Флемоксин Солютаб, Флемоклав Солютаб). За таких обставин тривалість терапії сягає 7 днів (або період гарячки та 2-3 дні нормальної температури тіла).

Список літератури знаходиться в редакції.

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Національний інститут фізіатрії і пульмонології України
ім. Ф.Г. Яновського НАМН України

V з'їзд фізіатрів і пульмонологів України

6-8 листопада, м. Київ

Програмні питання

- Діагностика туберкульозу в умовах розповсюдження хіміорезистентних штамів мікобактерій туберкульозу і ВІЛ-інфекції
- Сучасні підходи до лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю
- Коінфекція туберкульоз/ВІЛ: ведення нових і повторних випадків захворювання
- Хронічний бронхіт: розповсюдженість, етіологія загострень, лікування
- Актуальні питання виявлення і лікування хворих на ХОЗЛ
- Негоспітальна та нозокоміальна пневмонія: класифікація, діагностика і лікування
- Антибактеріальна терапія інфекцій нижніх дихальних шляхів
- Ідіопатичний легеневи фіброз: діагностика і лікування
- Проблеми професійної патології легень
- Вроджені вади і спадково обумовлені захворювання легень
- Актуальні питання торакальної хірургії

VII національний астма-конгрес

у рамках V з'їзду фізіатрів і пульмонологів України

Програмні питання

- Епідеміологія бронхіальної астми (БА)
- Профілактика БА
- Фундаментальні основи БА
- Діагностика, моніторинг БА
- Фармакотерапія БА
- Нові терапевтичні стратегії у разі БА
- Астма та супутні захворювання
- Специфічна імунотерапія БА
- Лікування загострень БА спеціалістами швидкої допомоги
- Навчальні програми

Оргкомітет

Адреса: вул. М. Амосова 10, м. Київ, 03680, Україна.
Тел./факс: +38 (044) 270-35-59, +38 (044) 270-35-61, +38 (044) 275-05-68, +38 (044) 275-62-42
E-mail: gavrysyuk@inbox.ru oleksandr@pulmon.kiev.ua diagnost@ifp.kiev.ua

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова
Управління охорони здоров'я та курортів Вінницької
облдержадміністрації
Асоціація лікарів Поділля

Науково-практична конференція з міжнародною участю Терапія-2013: досягнення та перспективи

19-20 березня, м. Вінниця

Місце проведення:

Вінницька обласна філармонія «Плеяда» (Хмельницьке шосе, 7)

Обговорюватимуться актуальні проблеми пульмонології, кардіології, ревматології, гастроентерології та ін. Лекції читатимуть провідні вчені, професори К. Шевальє (Франція), М. Леккер (Ізраїль), З. Візюкієне (Литва), О.В. Ємельянов, О.В. Гуров (Росія), В.Г. Майданик, Т.О. Перцева, М.В. Хайтович, Є.М. Свіщенко, Н.Б. Губергіц, О.Й. Жарінов, О.А. Коваль (Україна)

У рамках заходу відбудеться презентація довідника «Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії» (видання 15-е, доповнене)

Телефони для довідок:

+38 (067) 257-58-54; +38 (0432) 46-11-27