

Ю.В. Гавриленко, к.м.н., кафедра дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

# Сучасний підхід до вибору антибіотикотерапії при лікуванні інфекцій ЛОР-органів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу



Ю.В. Гавриленко

**На сучасному етапі розвитку медицини запальні захворювання верхніх дихальних шляхів (ВДШ) залишаються актуальною, але не до кінця вирішеною проблемою. Незважаючи на успіхи у вивченні їх етіології та патогенезу, суттєвої тенденції до зменшення захворюваності не відмічається. Крім того, з кожним роком кількість дітей із запальною патологією ВДШ збільшується. Значною мірою це пов'язано з нерациональним і недоцільно широким застосуванням антибіотиків, що сприяє появі антибіотикорезистентних штамів.**

Інфекції ВДШ, зокрема ЛОР-органів, у дітей, хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу, є недооціненими та досить небезпечними, що насамперед пов'язано з погіршенням компенсації вуглеводного обміну, зниженням ефективності цукрознижувальної терапії і ризиком розвитку гострих ускладнень: у третини пацієнтів причиною діабетичного кетоацидозу є саме інфекція, особливо гнійна. У зв'язку з цим спостерігається нетиповий перебіг захворювання, а проведення лікування виявляється неефективним.

За даними літератури, близько 40% у структурі загальної патології ЛОР-органів становлять саме запальні захворювання. Це гострий і хронічний гнійний риносинусит, гострий і хронічний гнійний середній отит, хронічний тонзиліт (ХТ) і паратонзиліт, набряково-інфільтративний і флегмонозний ларингіт. Перебіг цих захворювань визначається різноманітними факторами, серед яких – вік пацієнта, наявність супутньої соматичної патології, вірулентність збудника і багато інших чинників.

Однак особливого значення гнійно-септичні стани набувають в умовах зниженої реактивності організму, зумовленої ЦД 1 типу.

У зв'язку з широким розповсюдженням і неухильним ростом захворюваності дітей на ЦД 1 типу у різних вікових групах на сьогодні його масштаб розцінюється як неінфекційна пандемія. Це глобальна медико-соціальна проблема, рішення якої в багатьох країнах є завданням національного рівня. Ураховуючи особливу схильність пацієнтів з ЦД 1 типу до виникнення гнійних процесів і високу поширеність запальних захворювань ВДШ, стає очевидним, що поєднання цих патологій – доволі розповсюджене явище.

За період 2013–2014 рр. у відділенні ендокринології НДСЛ «Охматдит» був обстежений 271 пацієнт з ЦД 1 типу, серед них 147 (54%) хлопчиків і 124 (46%) дівчинки; середній вік хворих становив 11,5 років. Згідно з проведеними дослідженнями, у 78% дітей з ЦД 1 типу відмічено наявність захворювань ВДШ (варто зазначити, що у переважній більшості з них було діагностовано ЦД 1 типу з високим ступенем ризику). У структурі патології ВДШ у цієї категорії пацієнтів переважали запальні захворювання лімфаденоїдного глоткового кільця (56%), носа і приносних пазух (37%), вуха (7%).

Серед факторів, що провокують виникнення гнійно-запальних захворювань ЛОР-органів у дітей, хворих на ЦД 1 типу, насамперед слід виділити хронічну гіперглікемію. На тлі гіперглікемії відбувається глікозилювання білків і підвищується концентрація глюкози майже в усіх тканинах організму, що є живильним середовищем для мікроорганізмів, більшість з яких мають сахаролітичну активність. Слід зазначити, що особливості перебігу гнійно-запальних захворювань у хворих на ЦД зумовлені безпосередньо збудниками інфекції.

З метою оцінки мікробного складу у вогнищах запалення було проведено мікробіологічне дослідження. Збір матеріалу

здійснювали стерильними тампонами з дотриманням правил асептики в транспортне середовище. Протягом 1 год матеріал доставляли в мікробіологічну лабораторію. В якості матеріалу використовувалися виділення із зовнішнього слухового проходу, мазки із лакун піднебінних мигдаликів, патологічний вміст, отриманий під час діагностичних пункцій верхньощелепних пазух, гній із середнього носового ходу. Збір матеріалу здійснювали в день госпіталізації і до початку антибактеріальної терапії.

Збір матеріалу для бактеріологічного дослідження проводився натщесерце із застосуванням транспортної системи із середовищем Стюарта, яка зберігає видовий склад та кількісне співвідношення мікроорганізмів. Матеріал у лабораторію доставляли протягом 30 хв – 1 год.

У лабораторії матеріал висівали на 5% кров'яний агар, шоколадний агар, жовточно-сольовий агар, середовище Ендо та середовище Сабуро з глюкозою та хлорамфеніколом. Виконували секторальний посів біологічного матеріалу на чашки, який дозволяє визначити ступінь росту. Посіви інкубували в звичайних атмосферних умовах, чашки з шоколадним агаром – в умовах вмісту 5% CO<sub>2</sub>. Оптимальна температура інкубації становила 37 °С. При виявленні росту на чашках з поживними середовищами проводили окремо підрахунок колоній з різними морфологічними ознаками. Визначення видової та родової приналежності культури виконували на основі культуральних, тинкторіальних, біохімічних, серологічних та інших властивостей штаму.

Було виявлено, що мікробіоценози піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на ЦД 1 типу, склалися переважно із моно- і полікомпонентних асоціацій аеробів і факультативних анаеробів. 2–3-компонентні асоціації виявлялися в 2,5 рази частіше у пацієнтів із ЦД 1 типу і ХТ, ніж у хворих на ЦД 1 типу без ХТ. Не відмічено достовірних відмінностей між персистенцією мікробіоценозів, які склалися із 2–3 мікроорганізмів, як у пацієнтів з ЦД 1 типу з наявністю ХТ, так і у дітей контрольної групи.

Слід зазначити, що мікробіоценози, які включали в себе  $\geq 2$  представників, були виявлені у 50% хворих на ЦД 1 типу з/без ХТ ( $p < 0,05$ ). Загалом у дітей з патологією піднебінних мигдаликів виділено 54 штами мікроорганізмів, що в середньому становило 1,5 $\pm$ 0,3 ізоляту на одному обстежуваному пацієнті. У контрольній групі аналогічний показник включав 26 представників, середній кількісний показник видової персистенції – 1,6 ( $p < 0,01$ ).

Мікробний склад за наявності патологічних змін піднебінних мигдаликів у хворих на ЦД 1 типу досліджуваної групи був розширений за рахунок персистенції *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus ruogenes*, представників ентеробактерій *Klebsiella pneumoniae*, а також наявності дріжджових грибів *Candida albicans*.

Необхідно відмітити, що хламідійна і мікоплазмова інфекція – фактори, що

обтяжують перебіг запальних захворювань ЛОР-органів у дітей, хворих на ЦД 1 типу: не завжди вдається провести ранню діагностику атипичної флори і підібрати етіотропну терапію.

Слід зазначити, що основною стратегією у лікуванні таких пацієнтів визнана адекватна антибактеріальна терапія. Однак на тлі декомпенсації ЦД 1 типу навіть найефективніші і найсучасніші антибактеріальні препарати не можуть забезпечити швидкий регрес гнійного процесу. Важливу роль відіграє корекція гіперглікемії і метаболічних розладів, яку паралельно повинен проводити лікар-ендокринолог. Критеріями компенсації у цьому випадку є глікемія натще  $< 6,5$  ммоль/л, постпрандіальна глікемія  $< 8,0$ – $9,0$  ммоль/л, рівень глікозилюваного гемоглобіну  $< 7\%$ .

Антибактеріальну терапію слід призначати з урахуванням можливого збудника інфекції і соматичного статусу пацієнта. У більшості випадків у практиці оториноларинголога в якості стартової терапії застосовуються пеніциліни (у т. ч. амінопеніциліни, захищені амінопеніциліни) і цефалоспорины як найбільш активні щодо збудників інфекцій ЛОР-органів. Разом із тим слід урахувати такі аспекти, як особливий мікробний склад у вогнищах запалення у дітей, хворих на ЦД 1 типу, і зниження клітинного і гуморального імунітету (асоціюються з незавершеним фагоцитозом, утворенням біоплівки і феноменом інтерналізації). Під час вибору антибактеріального препарату рекомендується надавати перевагу засобам, що дозволяють вирішити вищезгадані проблеми.

Флемоксин Солютаб® характеризується найбільш високою біодоступністю (93%) серед твердих лікарських форм амоксициліну. Препарат мінімально впливає на нормальну мікрофлору кишечника завдяки низькій залишковій концентрації. Ця форма забезпечує зручність використання: таблетку можна проковтнути цілою, розжувати або розчинити у воді. Режим застосування Флемоксину Солютаб не залежить від прийому їжі. Перераховані переваги препарату принципово важливі як у педіатричній практиці, так і в лікуванні дорослих пацієнтів, які демонструють низький комплаєнс: вони значно полегшують виконання рекомендацій лікаря, а це, як відомо, є запорукою одужання. Флемоксин Солютаб® дозволений до застосування у широкого контингенту пацієнтів:

- використанням сахарину замість цукру дає можливість призначати препарат хворим, які страждають на ЦД;

- завдяки відсутності таких електролітів, як натрій і калій, препарат можуть приймати пацієнти з артеріальною гіпертензією та порушенням функції нирок.

До основних переваг амоксициліну/клавуланату у формі Флемоклав Солютаб® слід віднести стабільно високу біодоступність амоксициліну та мінімальну варіабельність усмоктування клавуланату, передбачувану фармакокінетику незалежно від способу застосування. Відзначається менший порівняно з іншими інгібіторзахищеними пеніцилінами ризик небажаних

реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, що пояснюється низькою залишковою концентрацією клавуланату та амоксициліну в кишечнику.

Макроліди – одна із найбезпечніших груп антимікробних препаратів. Згідно з даними літератури, макроліди рідше викликають дисбіотичні зміни з боку шлунково-кишкового тракту і сечостатевої системи. Небажані реакції при прийомі макролідів спостерігаються досить рідко. Найбільш частими є гастроінтестинальні розлади (нудота, тяжкість в епігастричній ділянці), які зазвичай помірно виражені і швидко зникають за умов застосування препаратів після прийому їжі.

Макроліди інгібують білковий синтез у клітинах збудника. Основу хімічної структури препаратів цього класу становить макроциклічне лактонне кільце. Залежно від кількості атомів вуглецю у лактонному кільці розрізняють 14-, 15- або 16-членні макроліди. Ці засоби демонструють високу активність щодо атипичних збудників (у макроорганізмі відсутні 50S-рибосомні субодиниці). Макроліди демонструють широку антимікробну дію (приблизно таку, як і природні пеніциліни) і високу активність щодо атипичних збудників ЛОР-інфекції (хламідій, мікоплазм). Макроліди легко проникають через слизову оболонку ВДШ і середнього вуха. Важливою перевагою цих препаратів є здатність створювати високі концентрації у різних тканинах (зокрема, легеневій, лімфатичній), ексудаті барабанної порожнини. Доведена ефективність сучасних макролідів відносно інтерналізованих у товщі епітелію стрептококів.

Макроліди є засобами вибору у разі непереносимості препаратів пеніцилінового ряду, коли у зв'язку з наявністю можливої перехресної алергії призначення цефалоспоринові також неможливе. Принциповою відмінністю джозаміцину (Вільпрафен Солютаб) є збереження високої антимікробної активності в умовах зростаючої резистентності до 14- та 15-членних макролідів. Джозаміцин характеризується високою активністю щодо хламідій і всіх клінічно значущих мікоплазм. Застосування джозаміцину знижує ризик розвитку резистентності та забезпечує стабільно високу ерадикаційну активність протягом декількох десятиліть, що дозволяє використовувати його в якості препарату вибору для емпіричної терапії у пацієнтів з атиповою мікрофлорою та алергією на пеніциліни.

Таким чином, аналізуючи отримані результати, необхідно відзначити, що у зв'язку з наявністю описаних патофізіологічних особливостей формування гнійно-септичних вогнищ інфекції у дітей, хворих на ЦД 1 типу, доцільним є призначення комбінованої терапії – засобів для корекції глікемії та антибіотиків. Найбільш безпечною та ефективною формою для застосування у дітей, зокрема при ЦД 1 типу, є дисперговані таблетки. Вибір антибактеріальної терапії у пацієнтів педіатричного профілю повинен урахувати спектр можливих збудників інфекцій ВДШ, а також дані міжнародних і національних рекомендацій.

37