

7. Киселева К.А. Антибиотики как угроза // *Коммерсант. Власть*. — 2000. — 25. — С. 40-42.
8. Криворучко І.А., Жуков В.І., Повеличенко М.С., Андреещев С.А. Прогностична значущість показників ендогенної інтоксикації та системи монооксигенази на етапах хірургічного лікування хворих з приводу абдомінального сепсису // *Клінічна хірургія*. — 2014. — № 3. — С. 5-9.
9. Майданник В.Г., Юхименко Г.Г. За результатами клінічного дослідження ефективності цефтріаксону/сульбактаму (Сулбактомаксу) при гострій негоспітальній пневмонії у дітей // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*.
10. Мальцева Л.О., Мосенцев М.Ф., Черненко В.Г., Мосенцев М.М. Клиническая и бактериологическая эффективность ингибитор-защищенного цефтриаксона (Сулбактомакса) при лечении тяжелого сепсиса // *Жіночий лікар*. — 2008. — № 5. — С. 28-32.
11. Москаленко В.З., Лосицький О.О., Веселый С.В. Етіопатогенез та лікування гнійного перитоніту у дітей // *Шпитальна хірургія*. — 1998. — № 1. — С. 101-106.
12. Паламарчук В.В., Могилівська Н.М. Досвід застосування Сулбактомаксу для лікування лор-онкологічних хворих з післяопераційними ускладненнями // *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. — 2008. — № 4. — С. 74-78.
13. Распространенный гнойный перитонит / В.В. Бойко, И.А. Криворучко, С.Н. Тесленко, А.В. Сивожелезов. — Х.: Прапор, 2008. — 280 с.
14. Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди грамположительных микроорганизмов и перспективы их преодоления // *Клин. фармакол. и тер.* — 2006. — 15 (2). — С. 7-13.
15. Яковлев С.В. Антибиотики и химиотерапия. — 2002. — № 3. — С. 2-8.
16. Boucher H.W. *CID*. — 2009. — 48. — 1-12.
17. Brinas L., Lantero M., de Diego I., Alvarez M., Zarazaga M., Torres C. Mechanisms of resistance to expanded-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli* isolates recovered in a Spanish hospital // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2005. — 56 (6). — 1107-10.
18. Bush K., Jacoby G.A., Medeiros A.A. A functional classification of beta-lactamases and its correlation with molecular structure // *Agents Chemother.* — 1995. — 39. — 1211-1233.
19. Carton R., Coque T.M. The CTX-M beta-lactamase pandemic // *Curr. Opin. Microbiol.* — 2006. — 9. — 466-475.
20. Donowitz G.R., Masndell G.L. B-lactam antibiotics. (second of two parts) // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — 310. — 490.
21. Fluit A.C., Visser M.R., Schmitz F. Molecular detection of antimicrobial resistance // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2001. — V. 14, № 4. — P. 836-871.
22. Laxminarayan R., Duse A., Watal C. et al. Antibiotic resistance — the need for global solutions // *Lancet Infect. Dis.* — 2013. — № 13 (12). — P. 1057-1098.
23. Moellering R.C. Jr. Meeting the challenges of  $\beta$ -lactamases // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1993. — 31 (suppl. A). — 1-8.
24. Peitz U., Sulliga M., Wolle K. et al. High rate of posttherapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure-line therapies in a randomized study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 315-322.
25. Ragunath M.P., Mitra D., Sasmal D. Case reports: Otitis media treatment with Sulbactam // *Pharmacologyonline*. — 2011. — V. 2. — P. 8-11.
26. Ryan R.P., Dow J.M. Diffusible signals and interspecies communication in bacteria // *Microbiology*. — 2008. — V. 154. — P. 1845-1858.
27. WHO. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014*. April 2014.
28. Xiaojuan Xin, Li Jian, Xiaoying Xia, Bei Jia, Wenxiang Huang, Chongzhi Li, Changzheng Wang, Lixin Zhou, Xiuzhen Sun, Xinghuo Tang, Yijiang Huang, Yunkui Zhu and Weili Zhang A multicentre clinical study on the injection of ceftriaxone/sulbactam compared with cefoperazone/sulbactam in the treatment of respiratory and urinary tract infections // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. — 2013. — V. 12. — 38.
29. Yin G., Wang H.H., Davies J. Antibiotics as signaling molecules // *Phil. Trans. R. Soc. B*. — 2007. — V. 362. — P. 1195-1200.

Получено 17.04.2017 ■

Беляева О.А., Кароль І.В., Крижевський Є.Є., Балінська М.І.  
 Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

### Причини антибіотикорезистентності, шляхи її подолання й раціональна антибіотикотерапія при перитоніті

**Резюме.** У статті розглядається питання призначення антибіотикотерапії при перитоніті з урахуванням проблеми антибіотикорезистентності. Приділено увагу оригінальному препарату Сулбактомакс (цефтріаксон 100 мг/сульбактам 500 мг) як стартовому антибіотику в пацієнтів із перитонітом. Дані

досліджень продемонстрували якісно новий рівень терапевтичної дії Сулбактомаксу порівняно з терапевтичним ефектом від застосування незахищеного цефтріаксону.

**Ключові слова:** перитоніт; антибіотикорезистентність; цефтріаксон; Сулбактомакс

O.A. Belyayeva, I.V. Karol, E.E. Kryzhevskiy, Balinskaya M.I.  
 Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

### Reasons for antibiotic resistance, ways for its correction and rational antibiotic therapy in peritonitis

**Abstract.** The paper considers the problem of antibiotic indication for peritonitis therapy taking into account antibiotic resistance. The paper tends an issue on original medication Sulbactomax (ceftriaxone 300 mg/sulbactam 500 mg) as an initial antibiotic for the patients with peritonitis. The research

data demonstrated whole new level of therapeutic action of Sulbactomax compared with the curative effect of unprotected ceftriaxone.

**Keywords:** peritonitis; antibiotic resistance; ceftriaxone; Sulbactomax

Сорокман Т.В., Молдован П.М., Макарова О.В.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

## Структура вірусних гепатитів у дітей раннього віку

**Резюме.** *Актуальність.* Багато досліджень сьогодні присвячено вивченню гепатитів, зумовлених вірусними інфекціями, що об'єднуються терміном «TORCH-інфекції» (Т — токсоплазма, О — інші, R — краснуха, С — цитомегаловірус, Н — вірус простого герпесу). У дітей раннього віку TORCH-індуковані ураження є домінуючими в структурі вірусних гепатитів, найбільшу частку становлять гепатити цитомегаловірусної етіології. **Мета.** Вивчення структури вірусних гепатитів у дітей раннього віку. **Матеріали та методи.** Під спостереженням були 62 дитини (середній вік  $1,8 \pm 0,9$  року), народжені у 2007–2016 рр., які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Чернівецькій обласній дитячій клінічній лікарні. Групу порівняння становили 36 здорових дітей відповідного віку. Верифікація збудників вірусного гепатиту В, С, TORCH-інфекцій та інших здійснювалася методами імуноферментного аналізу і полімеразної ланцюгової реакції. Отримані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів Statistica StatSoft Inc. та Excel XP для Windows. **Результати.** Аналіз структури захворювань печінки у 62 дітей раннього віку за даними госпітальної статистики визначив, що переважну більшість становлять вірусні гепатити (38 (61,3 %) дітей). Решта — 24 (38,7 %) пацієнти — за етіологічною структурою ураження печінки розподілилися так: у 8 (12,9 %) осіб виявлено пролонговану кон'югаційну жовтяницю, у 7 (11,3 %) — уроджені порушення обміну, у 9 (14,5 %) — аномалії розвитку гепатобілярної системи. У 16,6 % дітей раннього віку виявлені віруси гепатитів В і С. У 5,8 % випадків вірусний гепатит у цих дітей викликаний вірусами групи TORCH-інфекцій. **Висновки.** У структурі захворювань гепатобілярної системи в дітей раннього віку на першому ранговому місці знаходяться вірусні гепатити (68,4 %). Серед вірусних гепатитів у дітей першого року життя найчастіше зустрічається цитомегаловірусний (CMV) гепатит (68,4 %), у дітей віком понад 1 рік — хронічні гепатити В і С. Обтяжений акушерський анамнез, порушення перебігу вагітності, плацентарна інфекція визначаються вірогідно значущими в групі дітей із вірусним гепатитом. Основними клінічними ознаками CMV-гепатиту є затяжна жовтяниця, холестаз, ранній дебют хвороби з підвищенням рівня трансаміназ, гепатолісальний синдром.

**Ключові слова:** діти раннього віку; етіологічна структура вірусних гепатитів

### Вступ

Причини, що призводять до розвитку гепатиту в дітей раннього віку, різноманітні [1]. Найбільш часто ураження печінки виникає при вірусних інфекціях, зумовлених цитомегаловірусом, вірусом простого герпесу, ентеровірусами, парвовірусом В19, вірусами гепатитів В і С. Роль деяких вірусів не обмежується розвитком тільки інфекційного процесу, можливе формування вад розвитку різних органів і систем. За даними госпітальної статистики Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», більше як у половини дітей раннього віку (58 %) патологія печінки представлена уродженими гепатитами, що реалізують-

ся в період найвищої морфофункціональної незрілості цього органа [2]. Офіційної статистики щодо поширення уроджених гепатитів немає; за деякими повідомленнями, вони становлять до 7,5 % у структурі частоти гепатитів серед дітей [3, 4]; серед хронічних гепатитів їх частка становить 4 % [5]. Сьогодні багато досліджень присвячено вивченню гепатитів, зумовлених вірусними інфекціями, що об'єднуються терміном «TORCH-інфекції» (Т — токсоплазма, О — інші, R — краснуха, С — цитомегаловірус, Н — вірус простого герпесу). У дітей раннього віку TORCH-індуковані ураження є домінуючими в структурі вірусних гепатитів (ВГ), найбільшу частку становлять гепатити цитомегаловірусної (CMV) етіології [6, 7].

Цитомегаловірус належить до сімейства герпесвірусів, є патогенним для людини та позначається як герпесвірус п'ятого типу. Цитомегаловірусна інфекція у новонароджених дітей може бути наслідком як первинної, так і релатентної інфекції у вагітної жінки [8]. У постнатальному періоді діти перших місяців життя інфікуються через грудне молоко [9]. Потенційно гепатотропним вірусом, який може призвести до розвитку гепатиту, є вірус Епштейна — Барр (EBV). За даними літератури, частота перинатального інфікування EBV значно вища, ніж CMV (18,7 проти 2,5 %), однак значення й місце вірусу у формуванні уроджених гепатитів залишається невизначеним [10]. Останніми роками з'являються нові дані щодо гепатитів, викликаних вірусами герпесу 1, 2, 6 і 8-го типів (HSV-1 і -2, HHV-6 і -8) [11, 12]. Повідомляється про етіологічну роль вірусів вітряної віспи, аденовірусів, ентеровірусів (Коксакі, Echo-11 та -19), що можуть викликати фульмінантні форми гепатиту в дітей раннього віку [13].

**Мета дослідження:** вивчити структуру ВГ у дітей раннього віку.

## Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 62 дитини (середній вік  $1,8 \pm 0,9$  року), народжені у 2007–2016 рр., які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Чернівецькій обласній дитячій клінічній лікарні. Групу порівняння становили 36 здорових дітей відповідного віку. Оцінювалась частота різних факторів, що впливають на стан плода й дитини, соматичний і акушерсько-гінекологічний анамнези матері, антропометричні дані, терміни виявлення перших симптомів захворювання, аналіз вигодовування дитини на першому році життя, параметрів фізичного розвитку, показники загального аналізу крові та сечі, функціональний стан печінки (загальний білірубін, фракції білірубіну, рівень трансаміназ: аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), синтетична функція печінки (альбумін, фібриноген, протромбіновий індекс), гаммаглутамілтрансфераза, лужна фосфатаза (ЛФ)) дані ультразвукового дослідження органів черевної порожнини.

Верифікація збудників ВГ В, С, TORCH-інфекцій та інших (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Rubella*, *Hepatitis viruses B et C*, *Herpesvirus eshominis 1, 2 et 6*, *Epstein — Barr virus*, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*, *Human immunodeficiency virus*) здійснювалась методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням тест-систем ЗАТ «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія) за допомогою комплексу обладнання TecanSunRise (Австрія) і методом полімеразної ланцюгової реакції відразу ж після народження або протягом перших 6 місяців життя дитини і при виявленні маркерів цих інфекцій у матері. Підвищення титрів імуноглобуліну (Ig) G (у разі відсутності IgM) у 4 рази і більше у парних сироватках, дослідження яких проведено з інтервалом не менше 10 днів, підтверджувало активну інфекцію у пацієнта. Активність запального процесу в

печінці оцінювалась за концентрацією трансаміназ: мінімальна характеризувалась підвищенням рівня трансаміназ до 1,5–2 норм, низька — до 3–5 норм, помірна — до 9 норм і висока — понад 10 норм.

Виключення уроджених порушень обміну з ураженням печінки проводились за спеціальними методиками: визначення амінокислотного та вуглеводного спектрів сироватки крові,  $\alpha$ 1-антитрипсину, генетичних досліджень.

Отримані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів Statistica StatSoft Inc. та Excel XP для Windows. Кількісні й порядкові показники подані як середнє значення (M)  $\pm$  стандартне відхилення (середнє квадратичне відхилення) (s), якісні — у вигляді абсолютного числа спостережень і частки (у %) від загальної кількості хворих за вибіркою в цілому або у відповідній групі. При статистичній обробці отриманих результатів, що відповідали нормальному розподілу, використовували загальноприйняті в медицині методи статистики. Для твердження про вірогідність різниці враховувалася величина рівня ймовірності (p) < 0,05. Вірогідність відмінності між відносними величинами визначалася методом кутового перетворення Фішера R<sub>F</sub>.

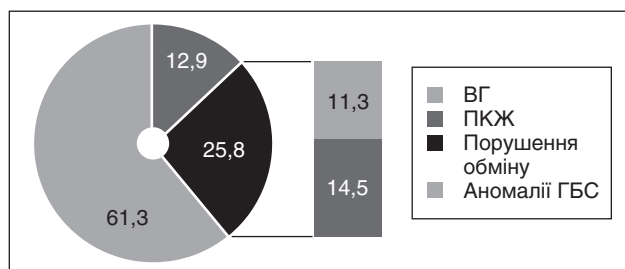
## Результати та обговорення

Аналіз структури захворювань печінки у 62 дітей раннього віку за даними госпітальної статистики визначив, що переважну більшість становлять ВГ — у 38 (61,3 %) дітей. Решта — 24 (38,7 %) пацієнти — за етіологічною структурою ураження печінки розподілилися так: у 8 (12,9 %) осіб спостерігалася пролонгована кон'югаційна жовтяниця, у 7 (11,3 %) — уроджені порушення обміну, у 9 (14,5 %) — аномалії розвитку гепатобіліарної системи. Етіологічна структура захворювань печінки в обстеженій групі дітей подана на рис. 1.

На рис. 2 і 3 наведена структура ВГ у дітей основної групи. Серед дітей із ВГ у 9 (23,6 %) випадках маніфестацію захворювання діагностовано в періоді новонародженості, у 18 (47,3 %) дітей реалізація ушкодження встановлена у період від 1 до 6 місяців, у 5 (13,2 %) — від 7 до 1 року, у 6 (15,7 %) — після 1 року.

Отже, переважна більшість ВГ (84,2 %) діагностована на першому році життя.

Порівняльний аналіз анамнестичних даних у дітей із хворобами печінки та здорових дітей групи порів-

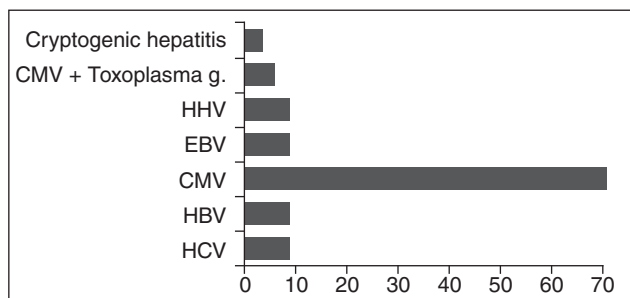


**Рисунок 1.** Етіологічна структура захворювань печінки в основній групі дітей (у %); ВГ — вірусний гепатит; ПЖЖ — пролонгована кон'югаційна жовтяниця, ГБС — гепатобіліарна система

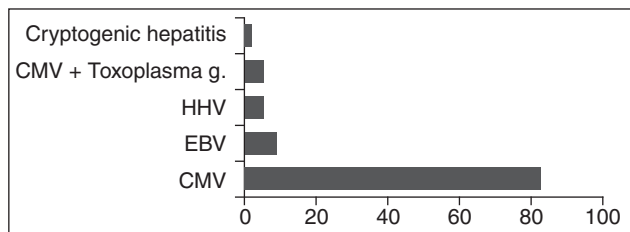
няння виявив чинники, що могли сприяти ушкодженню гепатобілярної системи у внутрішньоутробному та перинатальному періодах (табл. 1).

Домінуючі клінічні синдроми в дітей із ВГ наведені на рис. 4.

Оскільки вірогідно частіше в дітей першого року життя виникали ВГ, викликані CMV (68,4 %), проведено ретельний аналіз клінічно-параклінічних показників у цієї підгрупи дітей.



**Рисунки 2. Етіологічна структура вірусних гепатитів у дітей основної групи (у %); HCV — вірус гепатиту С; HBV — вірус гепатиту В; CMV — цитомегаловірус; EBV — Епштейна — Барр вірус; HHV — вірус герпесу-1; CMV + Toxoplasma g. — цитомегаловірус + токсоплазма; Cryptogenic hepatitis — криптогенний гепатит**



**Рисунки 3. Етіологічна структура вірусних гепатитів в дітей першого року життя (у %); CMV — цитомегаловірус; EBV — Епштейна — Барр вірус; HHV — вірус герпесу-1; CMV + Toxoplasma g. — цитомегаловірус + токсоплазма; Cryptogenic hepatitis — криптогенний гепатит**

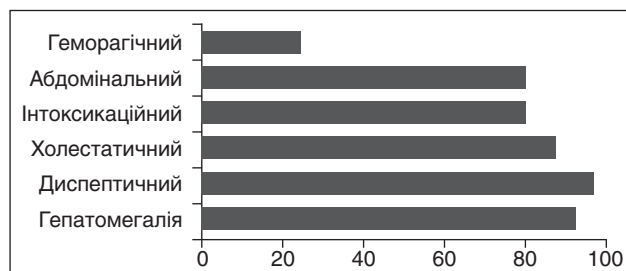
Більшість дітей із CMV-гепатитом (76,9 %) народились доношеними, у 46,1 % випадків виявлено внутрішньоутробну гіпотрофію (табл. 2).

Гестоз легкого ступеня дебютував у 57,6 % жінок основної групи (p = 0,06); 46,1 % матерів у період поточної вагітності мали патологічну прибавку у масі тіла (p = 0,03); загроза переривання вагітності була реальною у 42,3 % (p = 0,06); анемія діагностована у 53,8 % осіб (p = 1,0).

Прояви CMV-гепатиту на фоні інших проявів внутрішньоутробного інфікування мали 3 дитини: 2 дитини — інтерстиційну пневмонію, внутрішньоутробну гіпотрофію, 1 дитина — пневмонію, кісти в перивентрикулярних просторах мозку (за даними нейросонографії).

У дітей із CMV-гепатитом у 100 % випадків відзначений перинатальний контакт із вірусом, а маркери реплікації CMV виявляли в різній комбінації (табл. 3).

Клінічні прояви CMV-гепатиту характеризувалися: тривалою жовтяницею — у 18 (69,2 %) у віці 3,5 ± 0,3 міс., у 8 (30,8 %) у віці 5,6 ± 0,6 міс.; гіпербілірубінемією у віці 1 місяць — 96,8 ± 4,8 мкмоль/л, у віці 3 міс. — 56,8 ± 6,9 мкмоль/л; синдромами цитолізу (АСТ — 98,4 ± 13,6 од/л, АЛТ — 89,8 ± 13,4 од/л) і холестази (ЛФ підвищувалася до 769,0 ± 45,9 од/л), а також гепатолієнальним синдромом (69,2 %). Відношення АСТ/АЛТ перевищувало 1, рівень загального білка відповідав нормі дітей першого року життя. Рівні трансаміназ були вище двох норм у 38,4 % випадків, 2 дітей мали високий рівень активності.



**Рисунки 4. Домінуючі клінічні синдроми в дітей із ВГ**

**Таблиця 1. Чинники ризику розвитку патології гепатобілярної системи, %**

Чинники	Основна група (n = 62)	Група порівняння (n = 36)
Обтяжений акушерський анамнез (аборти, викидні, інфекційно-запальні захворювання сечостатевої системи)	80,6	33,3*
Порушення перебігу вагітності	54,8	11,1*
Пізній гестоз	22,5	13,8*
Анемія	53,2	30,5*
Фетоплацентарна недостатність	32,2	22,2*
Ознаки плацентарної інфекції	16,1	—
Захворювання дигестивної системи (хронічний холецистит, панкреатит, гастродуоденіт, гепатит неясної етіології)	53,2	13,8*
Обтяжений спадковий анамнез	12,9	—
Інтранатальна асфіксія	72,5	30,5*
Внутрішньоутробна гіпотрофія	67,8	33,3*
Недоношеність	14,5	—

Примітка: \* — p < 0,05.