

Мудрик Любов Михайлівна - ДУ "Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечнікова" МОЗ України, науковий співробітник лабораторії імунобіологічних та хіміотерапевтичних препаратів; +38 098 475-19-47  
 Шитікова Лариса Іванівна - ДУ "Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечнікова" МОЗ України, науковий співробітник лабораторії імунобіологічних та хіміотерапевтичних препаратів; +38 067 459-28-76  
 Сочесло Лідія Володимирівна - ДУ "Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечнікова" МОЗ України, лаборант лабораторії імунобіологічних та хіміотерапевтичних препаратів; +38 097 547-08-32

© Давиденко Н. В., Мішина М. М., Пащенко Ю. В., Давиденко В. Б.

УДК: 616.24-002.1-0023.3/.4-053.2-085.281

**Давиденко Н. В., Мішина М. М., Пащенко Ю. В., Давиденко В. Б.**

Кафедра дитячої хірургії та дитячої анестезіології Харківського національного медичного університету (м. Харків, проспект Леніна 4, 61022)

## АДРЕСНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ГОСТРИХ ДЕСТРУКТИВНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ

**Резюме.** В статті висвітлені результати експериментально-клінічного дослідження, присвяченого адресній антибактеріальній терапії гострих деструктивних пневмоній у дітей. Показані переваги антибактеріальної терапії на основі внутрішньотканинного електрофорезу антибіотиків та місцевого лікування шляхом відеоторакоскопічних санацій осередку запалення з використанням ультразвуку та озонотерапії.

**Ключові слова:** гостра деструктивна пневмонія, внутрішньотканинний електрофорез антибіотиків, відеоторакоскопія, ультразвук.

### Вступ

Гострі деструктивні пневмонії (ГДП) відносяться до тяжких гнійно-запальних захворювань у дітей. Найбільш тяжкими формами цього захворювання є піоторакси, гігантські абсцеси легенів, лобіти.

Труднощі в лікуванні ГДП пов'язані з виникненням в осередку запалення виразних мікроциркуляторних та респіраторних порушень, які суттєвим чином знижують можливість створення в осередку запалення високих та дієвих концентрацій антибіотиків, що і впливає на загальний результат лікування [Полянц, 2005; Desai, Agrawa, 2012; Light, 2006].

Окрім цього, особливостями сучасної етіологічної мікрофлори ГДП є їх виразна здатність до формування щільних біоплівки, як одного із значимих чинників антибіотикорезистентності [Сидоренко, 2004; Мошкевич, 2007].

**Мета.** Виходячи з актуальності щодо підвищення ефективності антибактеріальної терапії ГДП у дітей нами проведено експериментально-клінічне дослідження можливості адресного накопичення та створення підвищених концентрацій антибіотиків в осередку запалення за рахунок внутрішньотканинного електрофорезу антибіотиків.

### Матеріали та методи

Реалізуючи поставлену мету нами проведено експериментальне дослідження на кролях, яке включало 2 серії досліджень. В контрольній серії дослідів на тлі експериментальної пневмонії в крайову вену вуха краплинним способом вводили розчин гентаміцину на протязі 30 хвилин в дозі 5 мг/кг маси тварини. Через 1 годину після введення під кетаміновим наркозом виконували економну торакотомію та здійснювали забір по 500 мг легеневої тканини з метою визначення кон-

центрації антибіотика в легеневої тканині.

Експерименти в дослідній серії виконували наступним чином: після видалення шерсті на грудній клітці встановлювали електроди від гальванічного апарату. Починали внутрішньовенну інфузію гентаміцину краплинним способом протягом 30 хвилин. Гальванізацію починали через 15 хвилин від початку введення антибіотика та продовжували протягом 30 хвилин (під час інфузії та 15 хвилин після її закінчення).

В подальшому забір легеневого матеріалу здійснювали аналогічно дослідом контрольної серії.

Визначення концентрації гентаміцину в біологічних субстратах виконували методом дифузії в агар на двох шарах живильного середовища. За тест-культуру брали *Bacillus Subtilis* ATCC 6633 в кількості 50 млн мікробних тіл на 1 мл середовища.

### Результати. Обговорення

Аналізуючи проведені експериментальні дослідження встановлено, що в досліді основної серії гентаміцину визначався в тканинах легенів протягом 14 годин, проти 6 годин - в контрольній серії.

Максимальна концентрація гентаміцину зафіксована через 1 годину після проведення внутрішньотканинного електрофорезу і в досліді основної серії вона була в 3,9 разів вищою, ніж в досліді контрольної серії.

Темп зниження концентрації гентаміцину в тканинах легенів в перші 6 годин спостереження у тварин основної серії був в 2,6 разів нижчим, ніж у тварин контрольної серії.

Взагалі рівень антибіотика за 6 годин спостереження в основній серії дослідів знизився в 1,2 рази, проти зниження в контрольній серії в 8 разів.

Встановлено, що фіксація антибіотика в тканинах

легенів в основній серії дослідів на 8 годин довша, ніж в контрольній серії, а рівень концентрації гентаміцину навіть на 14 годину спостереження дорівнював мінімальній пригнічуючій концентрації, наприклад, для *E. coli* та *S. aureus*.

Статистична обробка одержаних експериментальних результатів показала достовірну концентраційну здібність внутрішньотканинного електрофорезу антибіотиків та можливість адресного накопичення їх в осередку запалення.

Позитивні результати експериментальних досліджень дозволили впровадити внутрішньотканинний електрофорез антибіотиків в програму лікування дітей на ГДП.

В межах проведеного клінічного дослідження внутрішньотканинний електрофорез антибіотиків використано в якості адресної антибактеріальної терапії у 63 дітей.

Серед найбільш тяжких та частих форм ГДП у дітей в  $60,3 \pm 6$  % спостережень зустрічались деструктивні пневмонії з плевральними ускладненнями.

Плеврити з серозним та серозно-геморагічним ексудатом зустрічались в  $20,3 \pm 5$  % спостережень, піоторакси - в  $20,3 \pm 5$  %, емпієми плеври - в  $17,5 \pm 5$  %. В  $9,5 \pm 4$  % мали місце гігантські абсцеси легенів.

Зважаючи на диференційований підхід до лікування різних форм ГДП у дітей нами розроблені індивідуальні лікувальні програми для кожної клінічної форми.

Спільною при всіх різновидах ГДП була антибактеріальна терапія з використанням внутрішньотканинного електрофорезу антибіотиків.

Методика електрофорезу полягала в наступному: добова доза одного з антибіотиків вводилась внутрішньовенно-краплинним способом протягом 30 хвилин. На грудній клітці розташовували електроди від гальванічного апарату таким чином, щоб вогнище запалення знаходилося в міжелектродному просторі. Через 15 хвилин після початку інфузії антибіотика починали гальванізацію протягом 30 хвилин (15 хвилин сумісно з введенням антибіотика та 15 хвилин після закінчення його введення).

Внутрішньотканинний електрофорез антибіотиків проводився 1 раз на добу протягом 4 - 5 днів).

Місцеве лікування осередку запалення в найбільш тяжких випадках включало відеоторакоскопічну санацію зони запалення з використанням низькоінтенсивного ультразвукового випромінювання та місцевої озонотерапії з концентрацією озону 6 - 8 мг/л.

Для ультразвукової кавітації осередку запалення з метою санації нами сконструйований ультразвуковий пристрій, який генерує низькоінтенсивний ультразвук від 2 - 3 Вт/см<sup>2</sup> з робочою частотою коливання 26,5 кГц та амплітудою коливань від 50 до 80 мкм (рис. 1).

Ультразвуковий випромінювач сконструйований таким чином, що при потребі є можливість заміни хвильоводів та його використання як при традиційних, так і при відеоторакоскопічних операціях.

Ультразвуковий пристрій випробуваний в експери-

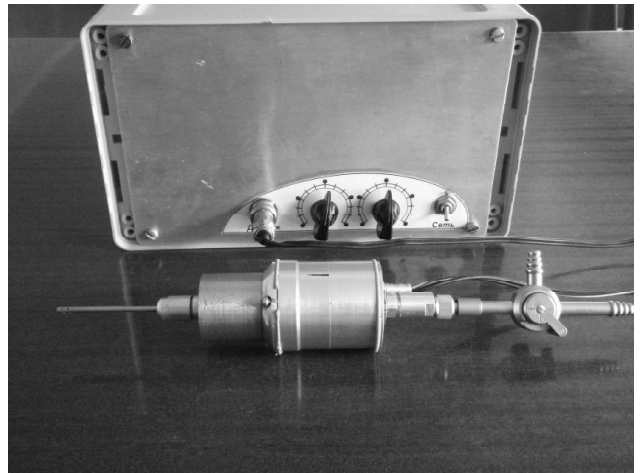


Рис. 1. Генератор ультразвукових низько-інтенсивних коливань.

ментальних дослідженнях та показав високу подавляючу ефективність на мікрофлору в планктонній формі і в формі біоплівки.

Встановлено, що сумісне використання низькоінтенсивного ультразвуку та місцевої озонотерапії має бактерицидний ефект на мікрофлору, викликає руйнування щільних біоплівок та запобігає їх вторинному утворенню.

Озоно-ультразвукова санація гнійних осередків при ГДП у дітей проводилась під час відеоторакоскопічного оперативного втручання з метою санації плевральної порожнини або порожнини абсцесу легенів. Осередок запалення заповнювався озонованим фізіологічним розчином, через торакопорт в плевральну порожнину вводився хвильовод ультразвукового генератора. Протягом 10 - 15 хвилин проводилась ультразвукова кавітація осередку запалення та неодноразове промивання озонованим розчином.

Нами проведена порівняльна характеристика результатів лікування найбільш поширених форм ГДП у дітей основної та контрольної групи.

Порівнюючи динаміку загального стану дітей, можна стверджувати, що у дітей основної групи загальний стан покращувався значно раніше, ніж в групі порівняння: швидше нормалізувалась температура тіла, зменшувалась та зникла задуха, покращувались перкуторні та аускультативні дані.

При порівнянні динаміки нормалізації показників клінічного аналізу крові встановлено, що у дітей основної групи в перші 5 днів лікування патологічні зміни в клінічному аналізі крові зникли на  $17,1 \pm 10$  % більше, ніж в групі порівняння.

На протязі перших 15 днів лікування в основній групі клінічний аналіз крові нормалізувався у  $76,7 \pm 12$  % спостережень, проти  $41 \pm 7$  % в групі порівняння.

В основній групі дітей повна нормалізація показників клінічного аналізу крові зафіксована на 20 добу лікування, тоді, як в групі порівняння - у  $18,1 \pm 8$  % дітей ці

показники нормалізувались до 25 діб, а у 9,1=6 % - до 30 діб лікування.

Одним з найбільш об'єктивних показників ефективності лікування піотораксів є динаміка рентгенологічної картини.

Так, позитивна рентгенологічна динаміка у дітей основної групи в перші 10 діб лікування спостерігалась у дітей основної групи в 7,6±8 % випадків, проти 4,5±5 % - у дітей групи порівняння. Протягом 20 діб рентгенологічна картина нормалізувала в 69,2±13 % в основній групі, і в 54,5±11 % - в контрольній, що склало різницю в 14,7±12 % спостережень.

Взагалі рентгенологічна картина піотораксу у дітей основної групи нормалізувалась до 25 доби лікування, тоді, як в групі порівняння - в 13,6±7 % дітей зміни на контрольних рентгенограмах зафіксовані до 30 доби лікування.

Аналізуючи необхідність в повторних курсах антибактеріальної терапії були одержані переконливі результати в ефективності розробленої нами програми антибактеріальної терапії.

Так, лікування піотораксу у дітей основної групи потребувало 2 курси антибактеріальної терапії в 61,5±10 % спостережень, а групи порівняння - в 23±10 %.

У дітей основної групи 3 курси антибактеріальної терапії проведено у 38,5±14 % хворих, а в контрольній - 59,1±11 %. Чотири курси лікування потребували 13,6±7 % дітей групи порівняння, в той час, коли дітям основної групи - чотири курси антибактеріальної терапії не проводили.

В середньому дітям основної групи проводили 2,4 курси антибактеріальної терапії, а дітям групи порівняння - 2,8 курси, що склало різницю в 1,2 разів.

Впровадження розробленого лікувального комплексу піотораксів дозволило скоротити строки стаціонарного лікування в середньому на 4 ліжкодня.

Другою формою ГДП за частотою нашого спостереження були лобіти в основній групі (25,4±5 %) та в групі порівняння (26,8±5 %).

Впровадження в клінічну практику розробленого нами комплексного лікування лобітів (патент України на корисну модель № 70530) дозволило суттєвим чином покращити результати лікування. В клінічному аспекті одразу після бронхоскопічної санації трахео-бронхіального дерева значно покращувалась аускультативна картина в зоні запалення, зменшувалась задуха та гіпертермія. Бронхоскопічна санація проводиться в перші дні після госпіталізації дітей.

При порівнянні динаміки нормалізації показників клінічного аналізу крові встановлено, що у пацієнтів основної групи вже через 5 діб нормалізація спостерігалась в 18,75±10 % спостережень, проти 11,5±6 % - в групі порівняння. Через 10 діб співвідношення склали 31,25±12 до 23,1±8 % відповідно. Така позитивна тенденція зберігалась до кінця спостереження (30 діб).

Значну різницю в динаміці рентгенологічної карти-

ни зафіксовано у дітей основної групи по відношенню до пацієнтів групи порівняння. Так в перші 8 - 10 діб позитивні зміни були в 18,75±10 % спостережень, коли в групі порівняння - в 15,4±7 %.

До 15 доби лікування рентгенологічна картина практично повністю нормалізувалась в 68,75 % спостережень, а в групі порівняння цей показник був на рівні 46,1 %, що склало різницю в 22,6 %.

При аналізі кількості курсів антибактеріальної терапії встановлено, що у дітей основної групи в 93,75±10 % спостережень проводили 1 - 2 курси антибактеріальної терапії. В групі порівняння в основному проводили 2 - 3 курси (65,2±10 %), а в 21,7±9 % спостережень - 4 курси антибактеріальної терапії.

Розроблена нами програма лікування лобітів дозволила зменшити кількість ускладнень на 13,5 % та скоротити строки стаціонарного лікування дітей. Так, 15 діб лікувалось 50,0±13 % дітей основної групи, проти 23,1±8 % дітей контрольної групи, що на 26,9 % більше.

Середнє перебування дітей з лобітами основної групи було в 1,1 рази меншим порівняно з дітьми контрольної групи.

Таким чином, аналізуючи порівняльну характеристику проведених клінічних спостережень можна стверджувати, що впровадження в клінічну практику досліджених нами в експерименті таких методів лікування, як внутрішньотканинний електрофорез антибіотиків, внутрішньовенна та місцева озонотерапія, ультразвукова кавітація гнійних осередків та відеоторакоскопічні санації плевральної порожнини та абсцесів легенів дозволили покращити результати лікування, зменшити медикаментозне навантаження, зменшити кількість ускладнень, скоротити строки стаціонарного лікування, досягти економічного ефекту.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Експериментальні дослідження адресної концентраційної здібності внутрішньотканинного електрофорезу антибіотиків на прикладі гентаміцину показали, що максимальна концентрація антибіотика в тканинах легенів в 2,7 разів вище, ніж в контрольній серії. В основній серії антибіотик визначався в тканинах на 8 годин довше, порівняно з контрольною, а темп зниження концентрації був рівномірним і складав 0,78 мкг/г/год, що в 1,5 разів нижче, ніж в контрольній серії. Таким чином, проведені дослідження довели можливість адресного підвищення концентрації та накопичення антибіотиків в осередку запалення шляхом внутрішньотканинного електрофорезу.

2. Безпосереднє лікування осередку запалення при гострих деструктивних пневмоніях у дітей шляхом мініінвазивних відеоторакоскопічних втручань з використанням низькоінтенсивного ультразвукового випромінювання та місцевої озонотерапії дає змогу цілеспрямовано та ефективно видаляти запальний екссудат та

некротичні тканини, ліквідувати численні зрощення, що сприяє ранньому розправленню легенів, покращенню аерації та мікроциркуляції, а також ефективно подавляти в осередку етіологічну мікрофлору як в формі біоплівки, так і в планктонній формі.

3. Розроблений лікувальний комплекс для лікування лобітів, який включає адресну антибактеріальну терапію на основі внутрішньотканинного електрофорезу антибіотиків, внутрішньовенну озонотерапію, бронхоскопічні санації, небулайзерну бронхолітичну та муколітичну терапію дозволив зменшити кількість ускладнень на 13,5 %, запобігти розвитку суто деструктивних форм гострої деструктивної пневмонії, зменшити медикаментозне навантаження в 1,4 рази та скоротити строки стаціонарного лікування в середньому на 2,8 ліжкодня.

4. Розроблений комплекс інтенсивного лікування найбільш тяжких форм гострої деструктивної пневмонії

у дітей (піоторакс, лобіт, абсцеси легенів) дав змогу суттєво підвищити ефективність лікування, наслідками чого є покращення результатів лікування, зниження медикаментозного антибактеріального навантаження при піотораксах в 1,2 рази, а при лобітах - в 1,4 разів, зменшення кількості ускладнень при лобітах на 13,5 %. Впроваджений лікувальний комплекс сприяв скороченню перебування дітей на лікарняному ліжку від 1,1 до 4 ліжкоднів.

Одержані результати клініко-експериментального дослідження довели ефективність внутрішньотканинного електрофорезу антибіотиків та дії низькоінтенсивного ультразвукового випромінювання в поєднанні з місцевою озонотерапією в лікуванні дітей, хворих на ГДП, та відкривають перспективи подальших досліджень адресної протимікробної терапії гнійно-запальних захворювань у дітей.

### Список літератури

- Мошкевич І. Микробные биопленки при смешанных инфекциях: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.07 / И.П. Мошкевич. - СПб., 2007. - 22 с.
- Поляниц І.В. Патолофізіологічні механізми пневмонії на різних етапах її розвитку : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.04 / І.В. Поляниц. - Одеса, 2005. - 19 с.
- Сидоренко С.В. Роль бактеріальних біопленок в патології людини / С.В. Сидоренко // Інфекції в хірургії. - 2004. - Т. 2, № 3. - С. 17-21.
- Desai H. Pulmonary emergencies : pneumonia, acute respiratory distress syndrome, lung abscess, and empyema / H. Desai, A. Agrawa // Med. Clin. North. Am. - 2012. - Vol. 96, № 6. - P. 1127-1148.
- Light R.W. Parapneumonic effusions and empyema / R.W. Light // Proc. Am. Thorac. Soc. - 2006. - Vol. 3, № 1. - P. 75-80.

**Давиденко Н. В., Мишина М. М., Пащенко Ю. В., Давиденко В. Б.**

### АДРЕСНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ДЕСТРУКТИВНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ

**Резюме.** В статье освещены результаты экспериментально-клинического исследования, посвященного адресной антибактериальной терапии острых деструктивных пневмоний у детей. Показаны преимущества антибактериальной терапии на основе внутритканевого электрофореза антибиотиков и местного лечения путем видеоторакоскопических санаций очага воспаления с использованием ультразвука и озонотерапии.

**Ключевые слова:** острая деструктивная пневмония, внутритканевой электрофорез антибиотиков, видеоторакоскопия, ультразвук.

**Davydenko N. V., Mishina M. M., Pashchenko U. V., Davydenko V. B.**

### TARGETED ANTIBIOTIC THERAPY OF ACUTE DESTRUCTIVE PNEUMONIA IN CHILDREN

**Summary.** The article highlights the results experimental and clinical study of addressable antibiotic therapy of acute destructive pneumonia in children. The advantages of antibiotic therapy on the basis of intratissue electrophoresis of antibiotics and local treatment by video-assisted thoracoscopic surgery of the focus of inflammation using ultrasound and ozone therapy are shown.

**Key words:** acute destructive pneumonia, intratissue electrophoresis video-assisted thoracoscopic surgery, ultrasound.

Стаття надійшла до редакції 21.10.2013 р.

*Давиденко Наталія В'ячеславівна* - лікар-хірург дитячій КЗОЗ ОДКЛ № 1 м. Харкова, заочний аспірант кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології Харківського національного медичного університету; +38 096 297-17-04

*Мишина Марина Митрофанівна* - доктор медичних наук, професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології Харківського національного медичного університету; +38 050 608-21-17

*Пащенко Юрій Володимирович* - заступник головного лікаря з хірургічної допомоги КЗОЗ Обласна дитяча клінічна лікарня № 1 м. Харкова, доктор мед. наук, професор кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології Харківського національного медичного університету; +38 050 323-97-58

*Давиденко Вячеслав Борисович* - доктор мед. наук, професор, зав. кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології Харківського національного медичного університету; +38 337-75-52