

**УДК 616.24-053.2****КЛІНІНЧІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ  
ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ****<sup>1</sup>В.Г. Майданник, <sup>2</sup>Т.М. Фалалєва, <sup>2</sup>Н.В. Молочек, <sup>1</sup>С.Ю. Романенко****<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,  
<sup>2</sup>Київський національний університет імені Т.Г. Шевченка**

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) є найбільш поширеними хворобами дитячого віку. ГРІ становлять до 90% всієї інфекційної патології в дитячому віці. Згідно з офіційними даними ВООЗ, захворюваність ГРІ в світі становить близько 10 млрд випадків щороку. Найбільш висока захворюваність ГРІ спостерігається серед дітей раннього віку. Зокрема, серед дітей до 5-річного віку хворіють на ГРІ більше 50% дітей, а в віці 5-12 років – 30% (Williams et al., 2002). Щороку в абсолютних цифрах це становить 4-5 млн смертей (Mulholland, 2003).

Щорічно в Україні реєструється до 5 млн випадків ГРІ. Рівень захворюваності на ГРІ перевищує рівень всіх інших інфекцій серед дітей в 7-7,5 рази, в 1,5-3 рази більше, ніж у дорослих. При цьому економічний збиток тільки від грипу становить близько 400 млн грн. в рік.

Причиною ГРІ можуть бути більше ніж 200 різних агентів. Перш за все, це віруси, зокрема, віруси грипу (різних антигенних типів і варіантів), парагрипу (4 типи), респіраторно-синтиціальні віруси, коронавіруси (4 типи), риновіруси (понад 100 типів), ентеровіруси (60 типів), реовірус (3 типи),

аденовіруси (32 серотипи) і аденоасоційовані віруси, віруси простого герпесу та ін.

За даними літератури, близько 15% всіх випадків перебігу грипу та ГРІ супроводжуються ускладненнями з боку різних органів і систем організму. Ускладнення при ГРІ можуть виникнути на будь-якому терміні захворювання і бувають обумовлені як безпосереднім впливом збудника, так і приєднанням бактеріальної мікрофлори. Але в більшості випадків ускладнення зустрічаються на 5-7 добу захворювання. Умовно ускладнення, що зустрічаються при ГРІ, можна розділити на дві основні групи: специфічні (5-12%) і неспецифічні (близько 90%). Перші пов'язані з безпосереднім впливом вірусу на різні органи і системи, що визначається індивідуальними характеристиками вірусу, наприклад нейротоксикоз, синдром Гіена-Барре, сегментарний набряк легенів при грипі, фебрильні судоми. Неспецифічні ускладнення пов'язані з активацією умовно-патогенної мікрофлори: отит, синусит, лімфаденіт.

Для оцінки значимості настанов використовували шкалу, яка наведена нижче.

**Шкала градацій сили настанов (Scheckel et al., 1999)**

Градація	Рівень доказовості	Сила настанов
A	Ia, Ib	Високий рівень вірогідності, дані отримані в результаті виконання декількох рандомізованих клінічних досліджень та збігаються з результатами систематичних оглядів.
B	IIa, IIb, III	Помірна вірогідність, дані отримані в результаті декількох незалежних клінічних досліджень, але нерандомізованих або є екстраполяцією досліджень I рівня доказовості.
C	IV	Обмежена вірогідність, дані отримані в результаті неконтрольованих досліджень, консенсусу фахівців, або є екстраполяцією досліджень II або III рівнів доказовості.
D	GPP - good practice points	Вірогідні наукові докази відсутні (рандомізовані клінічні дослідження не проводилися), рекомендації є точкою зору експертів.

**Перелік скорочень:**

АТ Артеріальний тиск

ВАП Вентилятор-асоційована пневмонія

ВООЗ Всесвітня організація охорони здоров'я

ВП Внутрішньолікарняна пневмонія

ДН Дихальна недостатність

ІФА Імуноферментний аналіз

МКХ Міжнародна класифікація хвороб

МОЗ Міністерство охорони здоров'я

ОГК Органи грудної клітки

ПЛР Полімеразно-ланцюгова реакція

ПП Позалікарняна пневмонія

СРБ С-реактивний білок

ЧД Частота дихання

ЧСС Частота серцевих скорочень

ШОЕ Швидкість осідання еритроцитів

MRSA Метицилін-резистентний

Staphylococcus aureus

**Пневмонія** залишається актуальною медико-соціальною проблемою. Епідеміологія позалікарняних пневмоній на сучасному етапі характеризується високою захворюваністю та летальністю в усьому світі. Захворюваність і смертність, а також тривале перебування в стаціонарі та значні витрати на лікування пов'язані, насамперед, із бактеріальною – як негоспітальною, так і госпітальною пневмонією (Eber et al., 2010). За даними ВООЗ щорічно у світі діагностується 155 млн випадків захворювання на позалікарняну пневмонію серед дитячого населення (Rudan et al., 2008). Причому серед дітей, яким був поставлений діагноз «пневмонія», 28% мають часті епізоди хвороби (Khan et al., 2009), а близько 1,5 млн дітей з тяжкою пневмонією щорічно потребують терапії киснем (Nair et al., 2013).

Пневмонія є частою причиною смерті дітей у віці до п'яти років у всьому світі. Так, у 2015 році у світі від пневмонії померло 0,921 млн дітей [в межах 0,812-1,117 в різних країнах], що становить 15,6% всіх випадків смерті (5,9 млн) дітей до 5-річного віку (Liu et al., 2016). Кожні 20 секунд від пневмонії помирає одна дитина у віці до п'яти років (ВООЗ, 2016). За статистичними даними на гострі позалікарняні пневмонії в Україні щорічно хворіє 90-140 тисяч дітей, а в структурі дитячої летальності вона займає третє місце після перинатальної патології і вроджених вад розвитку. В структурі смертності дітей до 5-річного віку пневмонія становить в Україні 9,1%, США – 5,6%, Швеції – 4,8%, Росії – 15,6% (Rudan et al., 2013).

До сьогодні залишаються актуальними слова написані у 1955 році професором В.Д. Чеботарьовою «...питання лікування пневмонії у дітей раннього віку не можна вважати вирішеними, так як летальність при пневмонії дає все ще високі показники, особливо серед новонароджених дітей і дітей першого року життя». Тому не випадково, що експерти ВООЗ запропонували з 2009 року щорічно 12 листопада відзначати World Pneumonia Day.

**ПНЕВМОНИЯ** – це гостре інфекційно-запальне захворювання паренхіми легень, що характеризується інфільтративними змінами легеневої тканини і дихальною недостатністю (В.Г. Майданник та співавт., 2009).

Гостра пневмонія у дітей проявляється інфекційним ура-

женням альвеол, що супроводжується запальною інфільтрацією паренхіми (нейтрофілами, макрофагами, лімофоцитами тощо), а також її ексудацією, водно-електролітними та іншими метаболічними порушеннями з патологічними змінами у всіх органах і системах дитячого організму (В.Г. Майданник та співавт., 2009).

**КЛАСИФІКАЦІЯ ПНЕВМОНІЇ** у дітей (табл.1) затверджена на XII-ому з'їзді педіатрів України «Сучасні проблеми клінічної педіатрії» (12-14 жовтня 2010 року, Київ).

**За походженням:**

- **Позалікарняна (амбулаторна)** – гостра пневмонія, що виникла у дитини у звичайних домашніх умовах.
- **Нозокоміальна (госпітальна)** – пневмонія, що розвинулась після 48 годин перебування дитини в стаціонарі за умови відсутності будь-якої інфекції на момент вступу хворого до стаціонару або протягом 48 год. після виписки.
- **Вентиляційна** – пневмонія, що розвивається у хворих, яким проводиться штучна вентиляція легень (ШВЛ). Залежно від часу розвитку вентиляційні пневмонії бувають: ранні (виникають в перші 4 доби на ШВЛ) і пізні (пізніше 4 діб на ШВЛ).
- **Внутрішньоутробна (природжена)** – пневмонія, що виникає в перші 72 години життя дитини.
- **Аспіраційна** – пневмонія, що виникає у хворих після документованого епізоду масивної аспірації або у хворих, що мають фактори ризику для розвитку аспірації.

За клініко-рентгенологічною формою:

- **Вогнищева** – варіант перебігу, при якому запальні інфільтрати на рентгенограмі мають вигляд окремих дрібних вогнищ.
- **Сегментарна (моно-, полісегментарна)** – інфільтративні тіні на рентгенограмі збігаються з анатомічними межами сегмента (або сегментів).
- **Лобарна (крупозна)** – запальне ураження легеневої тканини в межах однієї частки легені.
- **Інтерстиціальна** – ураження легенів з локалізацією патологічного процесу переважно в інтерстиційній тканини.

Таблиця 1

**Класифікація пневмонії у дітей (Ю.Г. Антипкін, В.Г. Майданник, В.Ф. Лапшин та співавт., 2011)**

Походження	Клініко-рентгенологічна форма	Локалізація	Ускладнення	Ступінь тяжкості	Ступінь ДН	Перебіг
Позалікарняна (амбулаторна)	Вогнищева	Однобічна (ліво- чи правобічна; вказати сегмент(и) чи частку)	Неускладнена	I	ДН I	Гострий (до 6 тижнів)
Нозокоміальна (госпітальна)	Сегментарна		Ускладнена: токсичні; кардіореспіраторні; циркуляторні; гнійні;	II	ДН II	Затяжний (від 6 тижнів до 8 міс.)
Вентиляційна: -рання; -пізня.	Лобарна (крупозна)		-легеневі (деструкція, абсцес, плеврит, пневмоторакс);	III	ДН III	
Аспіраційна	Інтерстиціальна	Двобічна (вказати сегмент(и) чи частку)	-позалегеневі (остеомиєліт, отит, менінгіт, пієлонефрит та ін.)	IV		
При імунodefіциті				V		
Внутрішньо-утробна (природжена)						

**За локалізацією:**

• **Однобічна:** лівобічна, правобічна; вказати сегмент(и) чи частку

• **Двобічна:** вказати сегмент (и) чи частку

**За ступенем тяжкості:**

Таблиця 2

**Шкала тяжкості пневмонії у дітей (Fine et al., 1997)**

Ступінь тяжкості	Кількість балів	Ризик летальності (%)	Рекомендації щодо місця надання допомоги
I	<50	0.1	Амбулаторно
II	51 – 70	0.6	Амбулаторно
III	71 – 90	2.8	Госпіталізація (короткочасна)
IV	91 – 130	8.2	Госпіталізація
V	>130	29.2	Госпіталізація

Оцінка тяжкості визначається вираженістю клінічних і лабораторно-функціональних проявів захворювання (табл. 2).

**Ступінь дихальної недостатності (ДН): I, II, III.****Ускладнення:**

- Неускладнена
- Ускладнена: токсичні; кардіо-респіраторні; циркуляторні; гнійні; легеневі (деструкція, абсцес, плеврит, пневмоторакс); позалегенові (остеомиєліт, отит, менінгіт, піелонефрит).

**За перебігом:**

- Гостра (до 6 тижнів)
- Затяжна (від 6 тиж. до 8 міс.)

**ДІАГНОСТИКА ПНЕВМОНІЇ.** При огляді слід звернути увагу на такі характерні ознаки пневмонії, як явища дихальної недостатності без ознак обструкції – задишка, ціаноз, участь допоміжної мускулатури в акті дихання, тахікардія. Еквівалентом задишки у новонароджених, недоношених і дітей перших місяців життя є ритмічне ворухіння губами, кивання головою в такт диханню, піна біля рота, напруження крил носа на вдиху і здуття грудної клітини.

**Клінічними симптомами типових позалікарняних пневмоній є:**

- Гострий початок;
- Лихоманка вище 38,0°C більше 3-х днів;
- Виражений інтоксикаційний синдром;
- Кашель з виділенням мокротиння.

**Фізикальні ознаки ущільнення легеневої тканини:**

- Пальпаторно: ретракція грудної клітки, посилення голосового тремтіння;
- Перкуторно: локалізоване вкорочення перкуторного звуку;
- Аускультативно: ослаблене дихання, локальна крепітація або асиметрія вологих звучних хрипів під час аускультатії.

**Клінічні симптоми атипичних позалікарняних пневмоній:**

- Поступовий початок;
- Помірно виражений інтоксикаційний синдром;
- Сухий кашель;
- Наявність неспецифічних респіраторних симптомів: легке диспное, сухі свистячі хрипи;
- Відсутність відповіді на попередню терапію β-лактамами антибіотиками.

**Допоміжні діагностичні критерії:**

Лабораторні методи дослідження:

**Загальний аналіз крові:**

Вірогідність позалікарняної пневмонії бактеріальної етіології у дітей досить висока за наявності лейкоцитозу (особливо понад  $20 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтрофілозу та прискореної ШОЕ, особливо коли це пов'язується з лихоманкою вище 39°C [C] (BTS, 2002), але цей зв'язок не був зареєстрований у всіх дослідженнях [A]. При атипичних позалікарняних пневмоніях: лімфоцитоз, еозинофілія (при хламідійній пневмонії) прискорене ШОЕ.

- **Показники гострої фази запалення**, такі як ШОЕ, концентрація С-реактивного протеїну (СРП), концентрація сироваткового прокальцитоніну, не можуть бути використані для визначення вірусних та бактеріальних причин позалікарняної пневмонії [A] (Bradley et al., 2011).
- **Визначення показників гострої фази запалення:** підвищення рівня СРП, прокальцитоніну, сіалових кислот має не стільки діагностичне значення, скільки може бути показником ефективності лікування [C] (Bradley et al., 2011).

**Інструментальні методи дослідження:**

**Пульсоксиметрія.** Пульсоксиметрія повинна проводитися всім дітям з підозрою на пневмонію та гіпоксемію. Наявність гіпоксемії має бути підставою для прийняття рішень щодо госпіталізації хворого, подальшого діагностичного обстеження та обсягу лікування [A] (Bradley et al., 2011).

**Рентгенографія органів грудної клітки.** Характерні інфільтративні зміни, вогнищеві або сегментарні (рис.1), на фоні посилення легеневого малюнка з ущільненим коренем за рахунок набряклих прикореневих лімфовузлів. При вогнищевій пневмонії також виявляється гомогенна інфільтративна тінь внаслідок сумачії окремих дрібних вогнищ (Wunderink, Waterer, 2014).

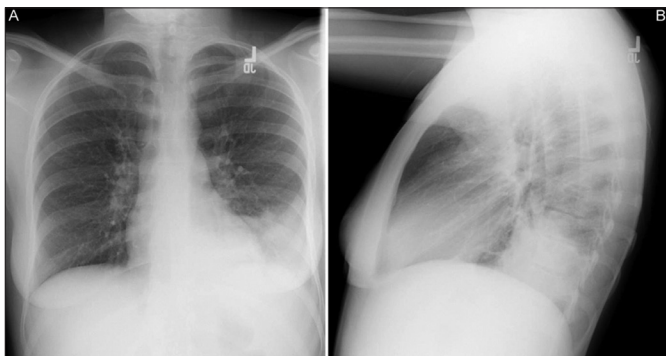
Дітям з клінічними ознаками пневмонії рекомендується проводити рентгенографію органів грудної клітки коли: клінічні результати є неоднозначними, підозрюються ускладнення, такі як плевральний випіт, або пневмонія є тривалою і не реагує на протимікробні препарати [A] (Bradley et al., 2011).

Рентгенографія органів грудної клітки є необов'язковою при неускладненій позалікарняній пневмонії при лікуванні в амбулаторних умовах [A] (Bradley et al., 2011).

Рентгенографія органів грудної клітки в двох проекціях (задньопередній і бічній) повинна бути проведена у хворих з підозрою або документованою гіпоксемією, або значним респіраторним дистресом, а також при підозрі на ускладнений перебіг пневмонії [A] (Bradley et al., 2011).

**Варто пам'ятати!** Помилково негативні результати рентгенологічної діагностики пневмонії спостерігаються при ранній стадії захворювання, зневодненні, нейтропенії, а також при пневмоніях, що викликані *Pneumocystis carinii*. У цих випадках необхідно повторити рентгенологічне дослідження через 24 години.

Слід зазначити, що результати рентгенографічного дослідження не можуть використовуватися для визначення етіологічного чинника пневмонії [A].



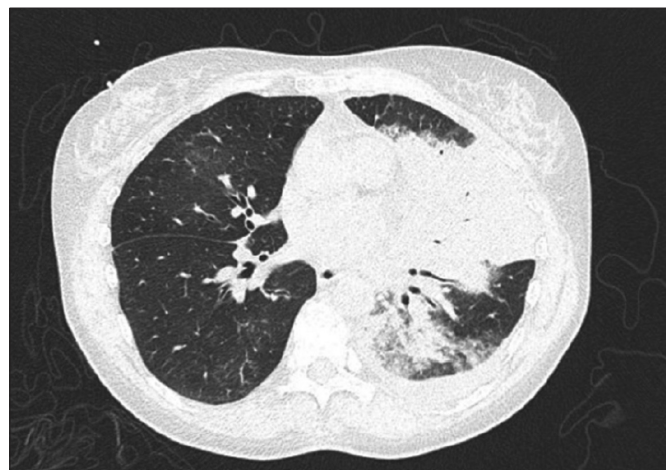
**Рис. 1. А – передньо-задня рентгенограма дитини: наявність інфільтрату в лівій нижній частці; В - бічна рентгенограма тієї ж дитини з наявністю інфільтрату в лівій нижній частці**

Повторна рентгенографія органів грудної клітки повинна бути виконана тільки при відсутності позитивної динаміки від проведення антибактеріальної терапії протягом 48-72 годин, а також при підозрі на розвиток ускладнень [A].

Повторну рентгенографію органів грудної клітки необхідно провести через 4-6 тижнів після перенесеної пневмонії хворим з рецидивуючою пневмонією, а також при підозрі на анатомічні аномалії або аспірації чужорідного тіла [A].

**Комп'ютерна томографія (КТ)** проводиться хворим з підозрою на пневмонію за показаннями. КТ проводиться при ураженні верхніх долей, лімфатичних вузлів, межистіння, зменшенні об'єму долі, підозрі на абсцедування, були, при неефективності адекватної антибактеріальної терапії (Mayo et al., 2003). Як відомо, КТ – це пошарове дослідження, засноване на комп'ютерній реконструкції зображення, яке отримується завдяки круговому скануванню об'єкту вузьким пучком рентгенівського випромінювання. Завдяки більшій розрішувальній здатності, КТ значно потіснила лінійну томографію. Тонкі зрізи органів грудної порожнини, комп'ютерна обробка інформації, виконання дослідження в зжаті строки (10-20 секунд), що виключає артефакти, які пов'язані з диханням, передаточною пульсацією, можливість контрастного посилення дозволяє значно покращити якість КТ-зображення. КТ дозволяє вивчити тонкі деталі морфології легеневої тканини (оцінити стан часток, сегментів та легеневої тканини,

виявити бронхоектази, ділянки бронхіолярної емфіземи, пухлин, вогнищ запалення). КТ грудної клітки показана дітям, хворим з підозрою на ускладнену пневмонію (наприклад, плевральний випіт та ін.), а також тим, у кого лікування антибіотиками є недостатньо ефективним (рис. 2). КТ необхідна для встановлення відношення виявленого в легені утворення до пристіночної плеври, перикарду, ребрам, крупним кровеносним судинам. Частіше при КТ органів дихання роблять декілька зрізів (5-10) на відстані 5-10 мм один від одного. Спеціальної підготовки пацієнтів для проведення цього дослідження не потрібно (Н.А. Ильина, 2002; Mayo et al., 2003).



**Рис. 2. Неконтрастна КТ візуалізація верхньої частини грудної клітки з наявністю значної легеневої консолідації за участю майже всього язичкового і верхнього сегментів лівої нижньої частки**

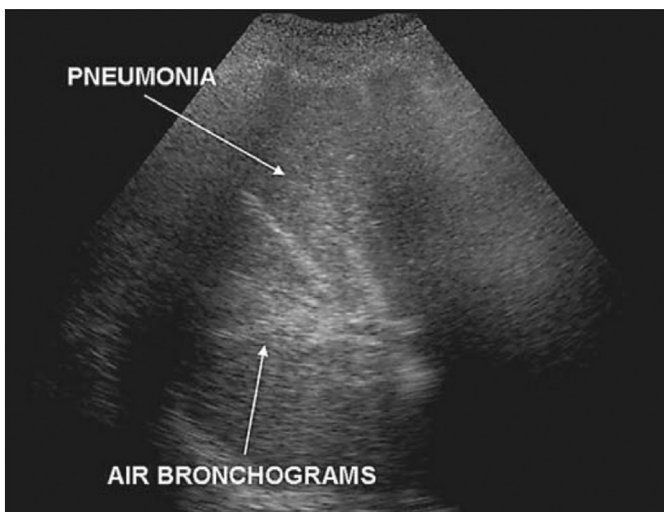
Таким чином, показанням для проведення КТ у дітей із запаленнями легенів є невідповідність клінічних та рентгенологічних даних, а також розвиток ускладнень, які підозрюють за даними клінічного та рентгенологічного обстеження. КТ дозволяє більш детально визначити обсяг, характер і поширеність патологічних змін в легеневій тканині, що сприяє підвищенню ефективності диференціальної діагностики пневмоній у дітей, насамперед з туберкульозом легень, грибовими та паразитарними захворюваннями, аномаліями розвитку органів дихання (Н.А. Ильина, 2002; І.Е. Тюрин, 2003; Г.Е. Труфанов та співавт., 2013).

**Ультразвукове дослідження (УЗД).** При гострій пневмонії в зоні запальної інфільтрації альвеоли заповнюються ексудатом, внаслідок чого виникає набряк, посилюється кровонаповнення, легкість легеневої тканини знижується, ущільнюється легенева паренхіма. Ці зміни дозволяють візуалізувати змінену легеневу тканину, визначити локалізацію, протяжність, структуру, виявляти можливі ускладнення (деструкція, плевральний випіт, ателектаз), проводити динамічний моніторинг за перебігом захворювання в процесі лікування і після клінічного одужання (Є.В. Забиліна та співавт., 2009; Caiulo et al., 2013).

При вогнищевій формі пневмонії на ехограмі, на думку різних авторів (Є.В. Забиліна та співавт., 2009; Caiulo et al., 2013; Reissig, Copetti, 2014), можлива візуалізація вогнища інфіль-

трації у вигляді утворення неправильної, ближче до округлої, форми або «ефекту посилення реверберацій». Останній відзначається також і при гострих бронхітах і ГРВІ, тобто він не є специфічною ознакою вогнищевої пневмонії. Виникнення цього феномена пов'язане з посиленням лімфоток, що супроводжує всі ці захворювання, та проходженням ультразвукового променя через розширену поверхневу лімфатичну мережу, що об'єднує лімфатичну систему вісцеральної плеври і кортикального шару легень, з підвищеним кровонаповненням субплеврально розташованих кровоносних судин.

При вогнищево-зливної формі пневмонії в гострій фазі візуалізується ізо- або гіпоехогенне утворення з чіткими контурами, неправильної або пірамідальної форми, з ефектом посилення дистального контура (рис. 3). Ехоструктури залежать від ступеня і рівномірності зниження пневматизації легеневої паренхіми у вогнищі запалення. У разі різкого зниження пневматизації ехогенність інфільтрату підвищується, структура стає однорідною. Безповітряні ділянки легеневої тканини при пневмоніях, за винятком прикореневої локалізації, вдається візуалізувати в 100% випадків. У гострій фазі захворювання, у 50% хворих візуалізується феномен «повітряної бронхограми» (рис. 3), наявність якого є позитивною прогностичною ознакою, що свідчить про тенденцію до відновлення легкості легеневої тканини (Г.С. Буваєва, 2007).



**Рис. 3.** Лобарна пневмонія у 11-річної дитини. Феномен «повітряної бронхограми» виявляється в зоні ураження, як розгалуження ехогенності структури (Reissig, Copetti, 014)

При доплеровському картуванні в ураженому фрагменті простежується судинний малюнок, виявляються ділянки ішемії легеневої тканини, що свідчить про інфільтративну стадію захворювання та максимальну загрозу формування вогнищ деструкції (Г.С. Буваєва, 2007). При наявності такої ехографічної картини ультразвуковий контроль доцільно проводити із частотою 1 раз на 2 дні. У 30% хворих при ураженнях часток виявляються набряк прилеглої плеври і потовщення плевральних листків (Є.В. Забиліна та співавт., 2009; Caiulo et al., 2013; Reissig, Copetti, 2014).

Перше УЗД дослідження легень і плевральних порожнин доцільно проводити дітям з тяжкими пневмоніями і плев-

ропневмонією відразу при надходженні до стаціонару, безпосередньо після виконання стандартного рентгенологічного дослідження легень у 2 проекціях. У період реконвалесценції при формуванні фібріноторакса проводити ехографічне дослідження легень доцільно 1 раз в 10 днів (Г.С. Буваєва, 2007).

Результати проведених досліджень свідчать, що комплексне УЗД є методом вибору в оцінці патологічних змін у легенях і в плевральних порожнинах у дітей, при цьому показники діагностичної ефективності даного методу при пневмоніях складають: чутливість – 93,4-98%, специфічність – 80-97,7% (Г.С. Буваєва, 2007; Reissig, Copetti, 2014).

#### **Етіологічна діагностика:**

- Фарбування мокроти або бронхіального ексудату за Грамом і бактеріологічний посів (посів матеріалу з носа – не інформативний) [С] (Bradley et al., 2011).
- Імунофлюоресцентні методи (деякі віруси) [В] (BTS, 2002).
- Серологічні методи дослідження (реакція зв'язування комплементу, РНГА).
- Діагностична плевральна пункція з посівом вмісту на бактеріальну флору (при плевральному випоті).
- Туберкулінова шкірна проба проводиться за показаннями у дітей при контакті з хворим на туберкульоз в анамнезі, а також при самостійній чи сімейній подорожі в райони, де поширений туберкульоз [D].
- Бактеріологічний посів крові на стерильність в амбулаторних хворих не є рутинною процедурою, а проводиться за показаннями, тоді як у госпіталізованих хворих проводиться обов'язково [А] (Bradley et al., 2011).
- Тести на виявлення антигенів у сечі не рекомендуються для діагностики пневмококової пневмонії у дітей через можливість хибнопозитивних результатів [А] (Bradley et al., 2011).

На підставі аналізу клінічних, лабораторних та інструментальних особливостей перебігу позалікарняних пневмоній у дітей були розроблені диференціально-діагностичні ознаки захворювання залежно від виду збудника (табл. 3, 4) (В.Г. Майданник, 2002; В.Г. Майданник та співавт., 2009; Durbin, Stille, 2008).

Вірусні пневмонії виникають у хворих з гострими респіраторними вірусними інфекціями. Віруси ушкоджують епітелій бронхів, пригнічують місцевий імунітет легень (Т-клітинний дефіцит, порушення фагоцитарної активності, пошкодження в'їчкового апарату), що сприяє виникненню бактеріальних пневмоній. У клінічній картині переважають прояви відповідної вірусної інфекції. Вірусна грипозна пневмонія починається гостро, спостерігаються токсикоз, головний біль, болі в очних яблуках, м'язах, симптоми менінгіту, кровохаркання (ураження бронхіального епітелію і приєднання васкуліту). Перебіг захворювання важкий, можливий летальний результат, особливо при приєднанні бактерійної флори, частіше за все золотистого стафілококу.

Таблиця 3

**Диференціально-діагностичні ознаки позалікарняної пневмонії бактеріальної та вірусної етіології**

Ознаки	Пневмонія бактеріальної етіології	Пневмонія вірусної етіології
Вік	В будь-якому віці (частіше < 6 років)	В будь-якому віці (частіше у віці від 3 міс. до 5 років)
Початок	Раптовий	Поступовий
Продромальний період	Іноді фарингіт	Симптоми ГРЗ, загальна слабкість
Лихоманка	Постійна, висока, понад 39°C	Незначна або відсутня
Кашель і мокрота	Продуктивний, з рясним, гнійним мокротінням, іноді «іржавим»	Сухий, тривалий, з мізерним слизистим мокротінням
Синдром болю	Біль в грудній клітці (часто плевральній), в животі	Іноді
Фізикальні симптоми інфільтрації	Добре проявляються	Мізерні
Основні симптоми	Висока лихоманка, озноб, тахіпноє, інтоксикація	Значний головний біль, задишка, сухий кашель, порушення свідомості
Лейкоцитоз	Часто, високий	Рідко, помірний
Рентгенологічні зміни	Фокальна (альвеолярна) інфільтрація і ущільнення в межах частки або сегментів	Частіше дифузна інтерстиціальна інфільтрація

Досить часто (у 10-20% випадків) позалікарняна пневмонія може бути пов'язана з так званими «атиповими» збудниками (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), які потребують певних підходів до антибактеріальної терапії. Саме тому дуже важливо провести диференціальну діагностику пневмонії, що викликана «типovими» і «атиповими» збудниками (табл.4).

Таблиця 4

**Диференціально-діагностичні ознаки позалікарняної пневмонії, обумовленої «типovими» та «атиповими» збудниками**

Ознаки	Пневмонія, що викликана «типovими» збудниками	Пневмонія, що викликана «атиповими» збудниками
Вік	Захворюваність підвищується з віком	Захворюваність підвищується з віком
Супровідні захворювання	Наявні	Відсутні
Початок захворювання	Раптовий початок	Поступовий розвиток
Респіраторні симптоми	Типові респіраторні симптоми (кровохаркання, гнійна мокрота, плевральний біль)	Неспецифічні респіраторні симптоми (сухий кашель, легке диспноє, свистячі хрипи)
Системні симптоми	Значні системні симптоми (лихоманка, озноб, слабкість)	Легкі або помірні системні симптоми
Лабораторні показники	Лейкоцитоз, підвищення ШОЕ	Немає лейкоцитозу або невеликий, підвищення ШОЕ
Рентгенографія	Гомогенні інфільтрати, часто ураження плеври	Вогнищеві, інтерстиціальні інфільтрати
Реакція на терапію β-лактамами антибіотиками	Добра відповідь	Відсутність відповіді

**ЛІКУВАННЯ ПНЕВМОНІЙ.** Постільний режим рекомендують тільки на період гарячки. Швидка зворотна динаміка клінічних симптомів, особливо після нормалізації температури тіла, дозволяє переводити дитину на загальний режим. Обов'язкове провітрювання приміщень. Знижений в перші дні апетит швидко відновлюється, що робить зайвою дієту, але потрібне призначення вітамінів.

**Лікування пневмонії повинне бути комплексним і передбачає:**

- дію на збудника захворювання;
- усунення запалення та інтоксикації;
- поновлення дренажної функції бронхолегеневого апарату;
- нормалізацію імунобіологічної реактивності;
- спеціальні методи і засоби при ускладненнях пневмоній.

**Антибактеріальна терапія.** Неодмінними умовами надійної ерадикації мікроорганізмів при лікуванні пневмонії є:

- активність антибіотика відносно основних збудників;
- достатні концентрації антибіотика у вогнищах інфекції;
- підтримка тієї концентрації, яка пригнічує зростання бактерій впродовж необхідного часу.

Тільки дотримання всіх умов забезпечує достатню ефективність препарату *in vivo*.

**Правила проведення антибіотикотерапії:**

1. *Вибір* стартового антибіотика здійснюється згідно з принципами вірогідної етіології. Емпірична антибактеріальна терапія визначається віком дитини та тяжкістю захворювання (А.Л. Заплатников та співавт., 2016).
2. *Своєчасна оцінка* ефективності стартової антибіотикотерапії: через 24-48 годин після початку лікування [A] (Bradley et al., 2011).
3. *Тривалість антибіотикотерапії.* За наявності позитивного ефекту від стартової терапії тривалість курсу не перевищує 7-10 днів [A] (Bradley et al., 2011). При позалікарняних пневмоніях, що викликані певними збудниками, зокрема, MRSA, може знадобитися більш тривале лікування, ніж у тих випадках, що викликані *Streptococcus pneumoniae* [A] (Zar et al., 2005; Bradley et al., 2011).
4. *Шляхи введення* антибіотиків. Антибіотики при позалікарняній пневмонії у дітей, що лікуються в амбулаторних умовах, можна призначати перорально, оскільки це безпечно та ефективно [A] (BTS, 2002). Парентеральне (внутрішньом'язеве або внутрішньовенне) введення антибіотиків необхідно застосовувати при лікуванні пневмонії у дітей, коли дитина не в змозі проковтнути пероральні антибіотики (наприклад, через блювання) або її стан надто тяжкий [D] (BTS, 2002).

Лікування пневмонії у новонародженої дитини завжди проводиться в стаціонарі. Антибіотики вводяться парентерально. При ранніх ВАП препаратом вибору є ампіцилін (100-150 мг/кг/добу з інтервалом 6 год) у поєднанні з аміноглікозидами. У випадках передбачуваної резистентності можна використовувати захищений сульбактамом ампіцилін. Цефалоспорини III покоління активні відносно грамнегативної флори (але не лістерій), тому їх призначають при ентеробактеріальній пневмонії (разом із аміноглікозидами). При мікоплазмозі або хламідіозі застосовують макроліди (табл. 5).

Експерти Британського торакального товариства (BTS) вважають, що всі діти з чіткою клінічно діагностованою позалікарняною пневмонією повинні отримувати антибіотики, як при бактеріальній, так і при вірусній етіології, оскільки їх неможливо чітко відрізнити один від одного [C] (Harris et al., 2011).

Разом з тим, експерти Американського товариства з дитячих інфекційних хвороб (PIDS) та Американського товариства спеціалістів з інфекційних захворювань (IDSA) вважають, що не потрібно проводити антибактеріальну терапію дітям дошкільного віку з позалікарняною пневмо-

нією, тому що вірусні патогени відповідають за велику кількість клінічних хвороб [чітка рекомендація; докази високої якості] (Bradley et al., 2011).

Відповідно до рекомендацій Американського товариства з дитячих інфекційних хвороб (PIDS) та Американського товариства спеціалістів з інфекційних захворювань (IDSA) стартова емпірична терапія типових і атипичних позалікарняних пневмоній у дітей в амбулаторних умовах наведена в табл. 6.

При лікуванні позалікарняної пневмонії в амбулаторних умовах необхідно враховувати імунізацію дитини проти *Haemophilus influenzae* типу b і *Streptococcus pneumoniae*. Зокрема, амоксицилін слід використовувати в якості терапії першої лінії для раніше здорових дітей як грудного, так і дошкільного віку з I-II ступені тяжкості позалікарняної пневмонії, з найбільшою вірогідністю бактеріального походження [A; B] (BTS, 2002; Bradley et al., 2011). Крім того, амоксицилін слід використовувати в якості терапії першої лінії для раніше здорових дітей шкільного віку та підлітків з I-II ступені тяжкості пневмонії, вірогідно етіологічно пов'язаної зі *S.pneumoniae* [A; B] (BTS, 2002; Bradley et al., 2011). При цьому хворі вказаних категорій мають бути імунізованими проти *Haemophilus influenzae* типу b і *Streptococcus pneumoniae* (табл.6).

Таблиця 5

**Антибіотикотерапія пневмонії у новонароджених дітей**

Форма пневмонії	Етіологія	Антибіотик	
		Вибору	Альтернативний
Рання ВАП	Стрептокок групи B, E.coli, Klebsiella spp., Listeria spp., S.aureus	Ампіцилін + аміноглікозид; ампіцилін/сульбактам+аміноглікозид	Цефотаксим + аміноглікозид
Пізня ВАП	Paeruginosa, Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus	Цефтазидим+аміноглікозид; цефоперазон+аміноглікозид; Антисиньогнійний пеніцилін+аміноглікозид	

Таблиця 6

**Рекомендації з АБ терапії позалікарняної пневмонії у дітей в амбулаторних умовах [Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2012]**

Покази до АБ терапії	Діти грудного і дошкільного віку	Діти шкільного віку та підлітки
Вірусна пневмонія	АБ не призначають; можливе призначення протигрипозних препаратів у випадку необхідності	АБ не призначають; можливе призначення протигрипозних препаратів у випадку необхідності
АБ препарати першої лінії лікування бактеріальної CAP у пацієнтів, які пройшли повну вакцинацію кон'югованою вакциною від <i>Haemophilus influenzae</i> типу b і <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Амоксицилін	Амоксицилін
АБ препарати першої лінії лікування бактеріальної CAP у пацієнтів, які не пройшли вакцинацію кон'югованою вакциною від <i>Haemophilus influenzae</i> типу b і <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Цефалоспорини III генерації або амоксицилін/клавуланова кислота	Цефалоспорини III генерації або амоксицилін/клавуланова кислота
Підозра на CAP, що пов'язана з атипичними збудниками	При високому ступені ризику атипичної пневмонії необхідна консультація	Азитроміцин, кларитроміцин, доксициклін (для дітей >7 років), левофлоксацин або моксіфлоксацин (якщо >8 років та алергія на макроліди)
Альтернативні АБ препарати при алергії на препарати першої лінії	Від 6 міс. до 5 років – цефалоспорини III генерації, кліндаміцин	Цефалоспорини III генерації, кліндаміцин
Альтернативні АБ препарати при алергії на альтернативні препарати	Левофлоксацин (по 16-20 мг/кг/доба в 2 прийоми для дітей від 6 міс. до 5 років і 8-10 мг/кг/добу однократно дітям 5-16 років в/в; максимальна добова доза 750 мг)	Левофлоксацин (по 16-20 мг/кг/доба в 2 прийоми для дітей від 6 міс. до 5 років і 8-10 мг/кг/добу однократно дітям 5-16 років в/в; максимальна добова доза 750 мг)

**Примітка:** АБ – антибактеріальні препарати; CAP – позалікарняна пневмонія

Очевидним недоліком амінопеніцилінів є їх повна беззахисність перед будь-якими β-лактамазами. В даний час амінопеніциліни втратили своє значення в лікуванні багатьох інфекцій у зв'язку з формуванням резистентності у збудників, насамперед у результаті продукції β-лактамаз, що викликають ферментативну інактивацію антибіотиків (Rosenbulut et al., 2006; Jacobs et al., 2006). На даний момент амінопеніциліни повністю втратили значення в лікуванні інфекцій, викликаних стафілококами і бактеріями родини кишкових, оскільки переважна більшість штамів продукують β-лактамази. Також принципове значення для клінічної практики має збільшення в останні роки частки β-лактамаз та пеніциліназ-продукуючих штамів *H. influenzae* (P.C. Козлов та співавт., 2010).

Таким чином, амоксицилін не активний по відношенню до атипичних бактерій та мікроорганізмів, які продукують β-лактамази. Одним з недоліків амінопеніцилінів є досить великі таблетки. Крім того, кількість публікацій, в яких показана ефективність препарату, невелика і навпаки зростає кількість повідомлень щодо частого виникнення антибіотик-асоційованої діареї та алергічних реакцій.

Згідно з рекомендаціями Британського торакального товариства з лікування позалікарняної пневмонії у дітей (Harris et al., 2011) в якості альтернативи амоксициліну було запропоновано використовувати цефалоспорины (цефподоксим, цефиксим, цефаклор та ін.) та макроліди (еритроміцин, азитроміцин, кларитроміцин) [В].

Підставою для вказаних рекомендацій стало, перш за все, міжнародне, багатоцентрове, порівняльне, рандомізоване відкрите дослідження, яке було проведено у дітей віком від 3 місяців до 11,5 років, хворих на позалікарняну пневмонію (Klein, 1995). Під спостереженням авторів перебувало 292 хворих на пневмонію, котрі були рандомізовані на дві групи, одна з яких отримувала цефподоксим проксетил (по 8 мг/кг два рази на день), а друга – амоксицилін/клавуланат (по 40 мг/кг амоксициліну 3 рази на день). Тривалість лікування склала 10 днів (Klein, 1995). Патогенні мікроорганізми були ізольовані в 59 випадках, зокрема *Haemophilus influenzae* (47,5%), *Streptococcus pneumoniae* (23,7%), *Moraxella catarrhalis* (11,9%) та *Haemophilus parainfluenzae* (6,8%). Інші мікроорганізми, які були виявлені, становили 10,2%. При цьому не було виявлено мікроорганізмів резистентних до цефподоксиму. Клінічна ефективність в кінці лікування лобарної пневмонії в групі дітей, які отримували цефподоксим проксетил становила 95,9%, тоді як у групі хворих, котрі отримували амоксицилін/клавуланат – у 92,6%. При бронхопневмонії клінічна ефективність цефподоксима проксетила була оцінена високою у 94,5% дітей, тоді як в групі хворих, що отримували амоксицилін/клавуланат – у 98,1% (Klein, 1995).

Як відомо, цефподоксим проксетил є діючою речовиною препарату цефодокс (компанія «Мегаком»), який є напівсинтетичним цефалоспориновим антибіотиком III покоління для перорального застосування. Цефодокс

має бактерицидну дію на широке коло грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* (включаючи пеніциліназопродукуючі, але не метицилін-резистентні штамми), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus spp.* (групи C, F, G), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (включаючи бета-лактамазопродукуючі штамми), *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* (в т.ч. пеніциліназопродукуючі штамми), *Proteus mirabilis*, *Citrobacter diversus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, анаеробів (*Peptostreptococcus magnus*) та ін. (В.Г. Майданник, І.В. Майданник, 2005; А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов, 2007; Fulton, Perry, 2001).

Бактерицидна дія цефодоксу обумовлена його здатністю до ацетилювання мембранних транспептидаз клітинної стінки мікроорганізмів. Внаслідок цього порушується утворення клітинних стінок мікроорганізмів, що діляться. До цефодоксу малочутливі анаероби та нечутливі більшість штамів ентерококів, клостридій, мікоплазм, леґіонел, хламідій, метицилін-резистентні штамми стафілококів. Цефподоксим не руйнується β-лактамазами грамнегативних бактерій (В.Г. Майданник, І.В. Майданник, 2005; А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов, 2007; Fulton, Perry, 2001).

Цефодокс швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Біодоступність становить близько 52%. Максимальна концентрація цефодоксу у сироватці крові досягається через 2-3 години, що забезпечує досить високу швидкість антибактеріальної відповіді.

Цефодокс проникає в тканини, в т.ч. мигдалики, легені та рідини, утворюючи в них концентрацію, яка перевищує мінімальну пригнічуючу концентрацію (МПК90) для більшості мікроорганізмів. Найбільш високі концентрації цефодоксу створюються в легеневій тканині, слизовій оболонці бронхів та в плевральній запальній рідині. Так, концентрація цефподоксиму у легеневій тканині через 6-8 годин в багато разів вище МПК90 для наступних респіраторних збудників: *M. catarrhalis* – в 2 рази, *H. influenzae* та *S. pneumoniae* – в 20 разів, *S. pyogenes* – приблизно в 70 разів, що забезпечує високий рівень ерадикації мікроорганізмів [Fallon et al., 2008].

Цефодокс виводиться переважно з сечю. Період напіввиведення становить 2,09-2,84 годин. Приблизно 90% препарату протягом 12 годин після прийому екскретується з сечю.

Фармакокінетика препарату визначається його хімічною формулою проліків (prodrugs), яка після абсорбції в тонкому кишечнику деестерифікується, перетворюючись в активний метаболіт «цефподоксим». Наявність неактивної форми антибіотика в просвіті кишечника дозволяє мінімізувати внутрішньоклишкову дію на кишковий мікробіоценоз пацієнта (Kakumanu et al., 2008).



При пневмоніях добова доза цефодоксу для дітей і підлітків старше 12 років дорівнює 400 мг, що поділяють на 2 прийоми. Дітям, починаючи з 5-місячного віку, цефодокс призначається у добовій дозі 10 мг/кг. Препарат приймається одночасно з вживанням їжі. Інтервал між прийомами становить 12 годин.

Дітям віком до 12 років призначають цефодокс у вигляді порошку для приготування суспензії, по 50 мг/5 мл або по 100 мг/5 мл (максимальна добова доза для дітей віком до 12 років – 400 мг). Термін лікування залежить від важкості захворювання та визначається лікарем індивідуально для кожного хворого.

В Україні проведені дослідження показали, що при позалікарняній пневмонії на фоні терапії цефодоксом виявлений високий позитивний клінічний ефект у 88% хворих дітей, а помірний – у 10,2% (А.П. Волосовец та співавт., 2011). Це проявлялось зменшенням інтоксикації та респіраторної симптоматики. При цьому стійка нормалізація температури спостерігались уже на 2-3 добу після призначення препарату. Клінічні прояви задишки зменшились практично у всіх обстежених дітей, кашель на кінець лікування цефодоксом залишався у 14,2% дітей у вигляді нечастого продуктивного кашлю. Нормалізація фізикальних змін в легенях відмічалась практично у всіх обстежених дітей на кінець лікування. Застосування цефодоксу показало його добру переносимість у дітей (А.П. Волосовец та співавт., 2011).

Таким чином, проведене дослідження свідчить про досить високу ефективність і безпеку застосування цефодоксу при лікуванні неускладнених позалікарняних пневмоній у дітей. Препарат можна рекомендувати призначати дітям, хворим на позалікарняну пневмонію, при I-II ступені тяжкості відповідно до класифікації за відсутності ускладнень, а також як альтернативу амоксициліну.

Нами проведене дослідження для оцінки ефективності використання цефодоксу в різних схемах лікування гострих затяжних бронхітів і нетяжких пневмоній у дітей (В.Г. Майданник та співавт., 2014). Під спостереженням перебувало 2 групи пацієнтів: I група – 10 дітей із затяжними бронхітами (28,6%), II група – 25 пацієнтів (71,4%) з нетяжким перебігом пневмонії. Хворі II групи отримували цефодокс за ступінчастою схемою терапії на 3-4 день лікування після парентерального введення цефтриаксону (5±2 дні), а хворі I групи отримували цефодокс протягом усього лікування (6±1 днів). Оцінка ефективності терапії проводилася на 0-1, 3-5 та 8-10 день лікування на підставі клініко-рентгенологічних показників і 4 міжнародних шкал (ШОВП, WURSS-21, IMOS, IMPSS) (В.Г. Майданник та співавт., 2014). За шкалою ШОВП відзначається тенденція до збільшення показників на 8-10 день лікування в порівнянні з 3-5 днями: індекс позалікарняної пневмонії підвищився на 54,3% (I група), на 38,2% (II група), респіраторний індекс (I група – на 41,4%, II група – на 29,9%), показники шкали самопочуття пацієнта (I група – на 90,0%, II група – на 61,6%).

Отримані результати свідчать про позитивну динаміку перебігу захворювання і про регресії основних симптомів. За шкалою IMOS (оцінці лікаря) виписано з повним одужанням 10% пацієнтів I групи; зі значним поліпшенням 90% дітей I групи і 84% дітей II групи; з покращенням легкого або помірного ступеня 16% пацієнтів II групи.

Таким чином, проведене дослідження оцінки ефективності і переносимості цефодоксу у дітей із затяжними бронхітами і легкими пневмоніями показало, що препарат має високу клініко-рентгенологічну ефективність і може бути рекомендований для широкого застосування в лікуванні таких хворих. Доведено, що у хворих з нетяжким перебігом пневмонії ступінчаста терапія парентерального введення цефтриаксону протягом перших 3-4 днів з переведенням на оральний прийом цефодоксу загальним курсом 8±2 дні показав виражену позитивну динаміку клініко-рентгенологічних показників, значне покращення за шкалами IMOS, IMPSS, WURRS-21, швидку регресію респіраторних індексів за ШОНП, що підтверджувалось відновленням в 76% випадків показників самопочуття після лікування (В.Г. Майданник та співавт., 2014).

Важливо відзначити, що нами не було встановлено випадків неефективності лікування з використанням цефодоксу. При цьому було продемонстровано добру переносимість та доволі високу безпечність використання цефодоксу. Тільки у 1 хворого (2,8%) було виявлено розлади травлення, які могли бути пов'язані з прийомом цефодоксу (В.Г. Майданник та співавт., 2014).

Звертає увагу, що цефодокс з високою ефективністю застосовується для лікування дітей, хворих на гнійні синусити (В.В. Бережний та співавт., 2007) та інших ЛОР-органів (А.Л. Косаковський, І.А. Косаковська, 2012), патологію бронхолегеневої системи (О.П. Волосовец, С.П. Кривоустов, 2008; І.Б. Щербак, 2013).

**Цефіксим (цефікс)** є напівсинтетичний цефалоспорином III покоління і характеризується широким спектром бактерицидної дії проти грам-позитивних та грам-негативних мікроорганізмів, включаючи деякі анаероби (табл. 7). Відзначимо, що при контрольній точці для визначення чутливості до цефіксиму 1 мг/л і менше (за критеріями NCCLS), середньозважене значення мінімальних інгібуючих концентрацій (МПК90) щодо високочутливих до антибіотика патогенів знаходиться в діапазоні від 0,03-0,94 мг/л (максимальна концентрація препарату в крові перевищує 3 мг/л) (В.Г. Майданник, І.В. Майданник, 2005).

Антимікробна активність β-лактамних антибіотиків в значній мірі обмежується β-лактамазами, присутніми в периплазмі бактеріальної клітини у грам-негативних бактерій. В результаті взаємодії з цими ензимами знижується концентрація антибіотиків, їх зв'язування з «мішенями» – пеніцилін-зв'язуючими білками, і порушується основний механізм їх бактерицидної дії – пригнічення синтезу клітинної стінки бактерій.

Цефіксим за рахунок оригінальної структури проявляє більш високу активність, ніж амінопеніциліни і цефалоспориноподібні попередні покоління, по відношенню до деяких грамнегативних бактерій, які продукують  $\beta$ -лактамази (В.Г. Майданник, І.В. Майданник, 2005). Наявність аміно-тіазололового групи в структурі препарату визначає його високу спорідненість до пеніцилін-зв'язуючого білка і відповідно високу антибактеріальну активність, а також стабільність до гідролітичної дії  $\beta$ -лактамаз. Вінільна група в 3 положенні молекули обумовлює добре всмоктування препарату при пероральному прийомі (В.Г. Майданник, І.В. Майданник, 2005).

Цефіксим є слабким індуктором хромосомних Amp<sup>r</sup>C  $\beta$ -лактамаз *Enterobacter* spp. та інших грамнегативних мікроорганізмів. Важливо підкреслити, що препарат виявляє виражену активність щодо штамів *Enterobacteriaceae*, зокрема *E. coli*, які продукують плазмідні  $\beta$ -лактамази широкого і навіть розширеного спектру - ESBL. Останнє має принципове значення з цілим рядом причин: ці  $\beta$ -лактамази значно знижують антимікробний потенціал як інших ентєральних, так і парентеральних цефалоспоринових II-III поколінь; продукція цих  $\beta$ -лактамаз найбільш характерна для штамів кишкової палички, клебсієли, протея – збудників ІМС; останнім часом описується продукція деяких типів ESBL і позалікарняними штамми *E. coli* (В.Г. Майданник, І.В. Майданник, 2005).

Таблиця 7

Спектр протимікробної дії цефіксиму *in vitro*

Висока і помірна чутливість патогенів	Резистентні патогени
<i>Staphylococcus</i> spp. (метицилін-нечутливі)	<i>Staphylococcus</i> spp. (метицилін-резистентні)
<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>N. gonorrhoeae</i>	Неферментуючі «атипічні» (внутрішньоклітинні)
<i>N. meningitidis</i>	Деякі анаероби ( <i>B. fragilis</i> , <i>C. difficile</i> )
<i>M. catarrhalis</i>	
<i>H. influenzae</i>	
<i>E. coli</i>	
<i>P. mirabilis</i>	
<i>P. vulgaris</i>	
<i>Shigella</i> spp.	
<i>Salmonella</i> spp.	
<i>Klebsiella</i> spp.	
<i>Enterobacter</i> spp.	
<i>Serratia</i> spp.	
<i>Citrobacter</i> spp.	
<i>Providencia</i> spp.	
Некоторые анаэробы	
( <i>PeptoStreptococcus</i> spp.)	
<i>Clostridium</i> spp.)	

Цефіксим приймають в капсулах по 400 мг 1 раз на добу або у вигляді суспензії з розрахунку 8 мг/кг/добу. Його біодоступність становить 49-50% незалежно від прийому їжі, причому при прийомі разом з їжею всмоктування препарату дещо прискорюється. Стаціонарний обсяг розподілу цефіксиму становить 16,8 л. Максимальна концентрація в крові становить 3,6 мг/л, вона досягається через 3-5 год, частина препарату (65-70%) зв'язується з білками плазми. Він добре проникає в різні органи, тканини і рідини організму людини – піднебінних мигдалинах, слизовій верхнечелюстного синуса, виділеннях із середнього вуха, слизової бронхів, бронхогенному секреті, мокротинні. Важливо відзначити, що його концентрація в сечі не поступається плазмовій (В.П. Яковлев, 1994; Б.С. Белов, 2013).

Виведення препарату з організму здійснюється переважно в незміненому вигляді через гепатобіліарну систему (60%) і нирки (40%). Зміст препарату в сечі у багато разів перевищує мінімальну переважну концентрацію (МПК<sub>90</sub>) для більшості збудників інфекцій сечовивідних шляхів. Період напіввиведення при нормальній функції нирок становить 3-4 год і збільшується в залежності від ступеня порушення функції нирок. При нирковій недостатності період напіввиведення зростає в 2-4 рази до 6-7 годин (при кліренсі креатиніну 20-40 мл/хв) і до 11-12 год. (при кліренсі 5-10 мл/хв), що вимагає корекції дози (В.П. Яковлев, 1994; Б.С. Белов, 2013).

Як відомо, цефіксим був синтезований в 1987 році компанією «Fujisava Pharmaceutical Co. Ltd.» (Осака, Японія) і, за даними статистики, його використовують більш ніж в 80 країнах світу. Серед генериків цефіксиму препарат цефікс представлений в найбільш зручних для педіатричної практики формах випуску та дозування (порошок для приготування суспензії 100 мг/5 мл по 30 і 60 мл і капсули по 400 мг №5). Сучасний пероральний антибактеріальний препарат цефікс – перспективний цефалоспориновий антибіотик III покоління з широким спектром дії – представлений в Україні компанією «Мегаком».

Проведені останнім часом клінічні спостереження переконливо свідчать, що оральні цефалоспориноподібні III покоління, такі як цефіксим і цефдінір, можуть все частіше використовуватись як факультативна терапія першої лінії в практиці лікування інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів, які можуть бути викликані ключовими патогенами, як альтернатива амоксицилін/клавуланату (Neu, Chick, 1993; Quintiliani, 1996; Hedrick, 2010).

Препарат цефікс рекомендується для застосування при інфекціях, які спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами при гострих бронхітах, гострій пневмонії, отиті, фарингіті, тонзиліті та синуситах бактеріальної етіології (С.О. Крамарев, 2003, 2007; М.С. Савенкова, 2007; Л.Н. Мазанкова, Н.О. Львіна, 2009; Н.А. Геппе та співавт., 2010), особливо при можливих алергічних реакціях на пеніцилін (Regoli et al., 2011).

Dreshaj et al. (2011) провели дослідження, яке було розроблено для оцінки клінічної ефективності, ступеня бактеріологічної ерадикації та переносимості цефіксиму у дітей з позалікарняними інфекціями верхніх і нижніх дихальних шляхів та інфекціями сечовивідних шляхів (ІСШ). Дослідження було проспективним, відкритим і включало 89 пацієнтів, від 6 місяців до 28 років, обох статей. За даними авторів лікування цефіксом було успішним у 100% пацієнтів з гострим середнім отитом, у 83,3% з гострим синуситом, у 100% пацієнтів з пневмонією та у 88,57% з неускладненими ІСШ. Антибіотик добре переносився. За 10 днів лікування автори зафіксували один випадок (1,3%) гострого гастроентериту та два випадки (2,6%) макулопапулярних висипань. Побічні ефекти були мінущими і зникли після закінчення терапії у всіх трьох випадках (Dreshaj et al., 2011).

Нещодавно Leung et al. (2018) проаналізували наявні мета-аналізи, рандомізовані контрольовані дослідження, клінічні випробування, спостережні дослідження, патенти та огляди літератури, в яких була оцінена ефективність лікування позалікарняної пневмонії. Автори стверджують, що віруси, зокрема респіраторно-синцитіальний вірус, є найпоширенішою причиною позалікарняної пневмонії у дітей молодше 5 років. Автори також прийшли до висновку, що *Streptococcus pneumoniae* є найпоширенішою причиною позалікарняної пневмонії у всіх вікових групах. Інші важливі бактеріальні причини у дітей молодше 5 років включають *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* і *Moraxella catarrhalis*. У дітей 5 років і старше, крім *S. pneumoniae*, інші важливі бактеріальні причини позалікарняної пневмонії включають *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydia*. Автори стверджують, що у більшості випадків бактеріальні та вірусні пневмонії не можуть бути достовірно відокремлені один від одного за клінічними ознаками. На практиці більшість дітей, хворих на позалікарняну пневмонію лікують емпірично антибіотиками, вибір якого залежить від віку пацієнта та можливого патогена. На підставі проведеного аналізу автори вважають, що для лікування дітей з нечутливістю мікрофлори до пеніциліну слід розглядати цефалоспорины, такі як цефіксим, цефподоксим, цефуросим (Leung et al., 2018).

**Цефутил (цефуросим аксетил)** відноситься до цефалоспоринов II-го покоління, що мають певну активність відносно стафілококів і «неентерококкових» стрептококів, також мають виразну бактерицидну дію на *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *N.meningitidis* і *N.gonorrhoeae*. Окремі препарати цієї групи активні (in vitro) проти представників сімейства *Enterobacteriaceae*.

Цефуросима аксетил високоактивний по відношенню до грам-позитивних мікроорганізмів, включаючи штами, резистентні до пеніцилінів (за виключенням штамів, резистентних до метициліну), *Staphylococcus*

*aureus*, *Streptococcus pyogenes* (та інші  $\beta$ -гемолітичні стрептококи), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* групи B (*Streptococcus agalactiae*), *Streptococcus mitis* (групи *viridans*), *Bordetella pertussis*, більшість *Clostridium* spp.); грам-негативні мікроорганізми (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Proteus rettgeri*, *Haemophilus influenzae*), включаючи штами, резистентні до ампіциліну; *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, включаючи штами, які продукують і не продукують пеніциліназу, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella* spp., *Borrelia burgdorferi*; грампозитивних і грамнегативних анаеробів (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Propionibacterium* spp.) (Gold, Rodriguez, 1983; Finn et al., 1987; В.Г. Майданник, І.В. Майданник, 2005).

Цефуросим резистентний до дії більшості бета-лактамаз, зокрема *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae*, окремих представників сімейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter freundii*). Поступаючись цефалоспорином I-го покоління у вираженості бактерицидної дії на *S.aureus*, цефуросим більш активний щодо *S.pneumoniae* і *S.pyogenes*. Це єдиний представник цефалоспоринов II-го покоління, здатний проникати в цереброспінальну рідину. Однак, згідно з результатами порівняльних досліджень ефективності цефуросиму і цефтріаксону (цефалоспорин III-го покоління) при лікуванні менінгіту у дітей, при застосуванні цефуросиму відзначалися більш тривалий період бактеріологічного одужання і більш висока частота побічних реакцій.

Цефуросима аксетил являє собою проантибіотик – ацетоксиетилловий ефір цефуросиму. Після перорального прийому препарат швидко гідролізується в слизовій тонкій кишці до активної сполуки – цефуросиму. Застосування цефуросиму аксетилу після їжі значно підвищує його біодоступність. Через 2-3 год після прийому цефуросиму всередину в дозі 500 мг в крові визначаються його максимальні концентрації, що становлять від 4 до 8 мг/л; концентрації в легеневій тканині дорівнюють 2,2-3,8 мг/л, що перевищує значення МПК для основних збудників позалікарняної пневмонії. Цефуросим не метаболізується в організмі. Період напіввиведення – 1,2 год. Виводиться з сечею протягом 24 год шляхом клубочкової фільтрації і канальцевої секреції в незмінному вигляді. Нирковий шлях виведення цефуросиму дає змогу призначати його при захворюваннях печінки (Foord, 1976; Gold, Rodriguez, 1983; Finn et al., 1987; В.Г. Майданник, І.В. Майданник, 2005).

У зв'язку з вираженою активністю цефуросиму відносно *H.influenzae* і *M.catarrhalis*, включаючи бета-лактамазопродукуючі штами, а також *S.pneumoniae* виправдане призначення препарату при пневмонії. Цефуросим може бути використаний також при лікуванні ускладнених синуситів, інфекційних захворювань м'яких тканин, неускладнених інфекцій сечових шляхів. Препарат ефек-

тивний при лікуванні менінгіту, що обумовлений *H. influenzae*, *N.meningitidis* і *S.pneumoniae*. Однак, з огляду на той факт, що цефалоспорини III-го покоління легше проникають в цереброспінальну рідину і виявляють більш високу антибактеріальну активність щодо потенційних збудників менінгіту, їх вважають препаратами вибору в даній клінічній ситуації.

Цефуроским недоцільно призначати в рамках емпіричної терапії нозокоміальної пневмонії або інших госпітальних інфекцій, які найчастіше пов'язують з *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Proteus spp.*, *Paeruginosa*. У цих мікроорганізмів дуже швидко виникає резистентність до цефалоспоринів II-го покоління внаслідок індукційної продукції хромосомних бета-лактамаз.

Препарат Цефутил має широкий спектр показань до застосування. Перш за все, він успішно застосовується при бактеріальних інфекціях дихальних шляхів і ЛОР-органів, викликаних чутливими до цефуроскиму мікроорганізмами (бронхіт, пневмонія, абсцес легенів, емпієма плеври, синусит, тонзиліт, фарингіт, отит та ін.). Однак педіатрам не варто забувати і про те, що завдяки широкому спектру антибактеріальної дії Цефутил також високоефективний в терапії інфекцій сечовивідних шляхів (пієлонефрит, цистит, асимптоматична бактеріурія та ін.), шкіри і м'яких тканин (рожа, піодермія, імпетиго, фурункульоз, целюліт, ранова інфекція та ін.), кісток і суглобів (остеомиєліт, септичний артрит та ін.), сепсису, менінгіту, хвороби Лайма (бореліоз), в профілактиці різноманітних інфекційних ускладнень.

У педіатричній практиці цефуроскима аксетил найчастіше застосовується в лікуванні гострих синуситів, отитів, тонзиллофарингіта, гострих бактеріальних бронхітів і неважких форм пневмонії (Boulestex et al., 2000; О.Є. Абатуров та співавт., 2006; Л.С. Овчаренко та співавт., 2011 та ін.). У дослідженні Boulestex et al. (2000) була показана порівняльна ефективність цефуроскиму аксетил (в дозі 30 мг/кг) з цефподоксиму проксетілом (8 мг/кг) в лікуванні позалікарняної пневмонії у дітей. У дослідження була включена 121 дитина у віці від 3 місяців до 15 років. Позитивний ефект був досягнутий у 92,5% дітей, які отримували цефуроскима аксетил, і у 93,2% дітей, які лікувалися цефподоксимом проксетил. При спостереженні через місяць після лікування показник ефективності досягав 92% у групі цефуроским аксетил і 91% у порівняльній групі. На підставі результатів дослідження автори зробили висновок, що можна рекомендувати цефуроскима аксетил як препарат вибору в лікуванні негоспітальної пневмонії і у дітей.

Важливе значення для педіатричної практики має дослідження, що було виконане О.Є. Абатуровим і співавт. (2006), в якому вивчалася клінічна ефективність цефуроскиму аксетил у дітей раннього віку. У дослідженні прийняли участь 38 дітей у віці від 1 року до 3 років з позалікарняною пневмонією, які отримували препарат Цефутил у віковому

дозуванні. Тривалість курсу лікування визначалась досягненням стійкої нормалізації температури тіла, позитивною динамікою фізикальних даних і становила в середньому  $8,2 \pm 1,7$  дня.

Клінічну ефективність антибіотика Цефутил оцінювали за допомогою комплексу клініко-параклінічних показників після 72 год терапії, а також на 5, 7, 10 і 15-й день після включення в терапію цього препарату. Через 3 дні після початку лікування у 92,6% пацієнтів була відзначена позитивна клінічна динаміка перебігу хвороби: зменшилися прояви інтоксикаційного синдрому, температура тіла нормалізувалася або знизилася до субфебрильних величин (в середньому склала  $37,2 \pm 0,21^\circ\text{C}$ ).

Нормалізація фізикальних змін в легенях була відзначена в середньому на 7-10-й день лікування. На 7-й день терапії була відзначена позитивна динаміка гематологічних показників: кількість лейкоцитів зменшилася і в середньому становила  $7,2 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$ , ШОЕ зменшилася до  $4,7 \pm 2,1$  мм/год. Контрольна рентгенографія органів грудної клітки, яка була проведена на 10-й день терапії, показала повне зникнення вогнища пневмонічної інфільтрації легень у 77,8% хворих, у інших було відзначено значне зменшення інфільтративних тіней, мікробіологічне дослідження мокротиння було проведено у 25,9% дітей. Були виділені *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus influenzae*; всі виділені штами були чутливі до Цефутилу (О.Є. Абатуров та співавт., 2006).

Таким чином, препарат Цефутил відноситься до числа сучасних антибактеріальних препаратів широкого спектра дії, які поєднують в собі високу клініко-мікробіологічну ефективність і високий профіль безпеки при лікуванні бактеріальних інфекцій респіраторного тракту і бактеріальних ускладнень з боку органів дихання і ЛОР-органів. Безумовна перевага препарату Цефутил полягає в тому, що він є проліками. Цей факт робить Цефутил препаратом вибору при необхідності призначення цефалоспоринів в педіатричній практиці, оскільки дозволяє мінімізувати небажані ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, які досить часто зустрічаються при застосуванні звичайних  $\beta$ -лактамних антибіотиків.

Клінічна ефективність цефуроскиму аксетилу (цефутилу) при лікуванні дорослих пацієнтів з позагоспітальною пневмонією з легким і середньотяжким перебігом становить 90,3% (В.М. Зелений та співавт., 2005). Рівень клінічної безпечності та переносимості цефутилу в дозах 500 мг 2 рази на добу протягом 7-10 днів становить 96,8%. Цефутил ефективний, безпечний та зручний для прийому. Його можна рекомендувати для лікування позагоспітальної пневмонії.

Як відомо, інфекція, що обумовлена *Streptococcus pneumoniae* є важливою причиною захворюваності та смертності. Рекомендації щодо використання розширеного спектру бета-лактамних препаратів для хворих на

позалікарняну пневмонію впливають із зростаючої поширеності резистентних до пеніциліну пневмококів. Але, до тепер існує дискусія щодо застосування цефалоспоринів II покоління для емпіричного лікування позалікарняних пневмоній. Саме тому Wiener-Well et al. (2009) провели ретроспективне дослідження, яке включало 31 дорослого пацієнта з пневмоковою пневмонією і бактеріемією, викликану *Streptococcus pneumoniae*, що був посередньо резистентним до пеніциліну. Отримані при цьому результати порівнювали з 31 контрольним пацієнтом з подібною інфекцією, викликану пневмококами, чутливими до пеніциліну. Всі пацієнти лікувалися емпірично цефуроксимом, окремо або в комбінації з іншими антибіотиками. Досліджено захворюваність і смертність. За даними авторів не було виявлено істотної різниці в захворюваності або смертності між двома групами і мінімальна інгібуєча концентрація пеніциліну не була визначена як фактор, пов'язаний зі смертністю. На підставі отриманих результатів автори прийшли до висновку, що пацієнти з пневмоковою пневмонією, яка спричинена помірно резистентним пневмококом, можуть бути емпірично ліковані цефуроксимом. Таким чином, у регіонах, де повністю резистентні пневмококи зустрічаються рідко, може бути доцільним використання цефалоспоринової II покоління для емпіричного лікування позалікарняної пневмонії.

На українському фармацевтичному ринку препарат Цефутил представлений компанією «Мегаком» у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 125, 250 і 500 мг (в блістерах) № 10. Настільки широкий діапазон доз дозволяє проводити оптимальну антибіотикотерапію в залежності від віку пацієнта і ступеня тяжкості інфекції. Дітям у віці від 6 місяців до 2 років призначають Цефутил по 0,125 г 2 рази на добу, дітям старше 2 років – по 0,25 г 2 рази на добу. Середня тривалість лікування становить 7 днів.

Ступінчаста антибактеріальна терапія позалікарняних пневмоній у дітей, особливо у випадках госпіталізації, передбачає на першому етапі призначення антибактеріальних препаратів парентерально, а надалі, після досягнення клінічного ефекту, перехід на введення того ж антибактеріального препарату перорально. Як правило, можливість переходу на пероральне застосування антибіотика виникає через 2-4 дні від початку лікування.

**Основними вимогами до переходу на пероральне введення антибіотика є:**

- наявність антибіотика в оральній і парентеральній формах;
- ефект від парентерального введення АБ;
- стабільний стан хворого;
- можливість приймання препарату всередину;
- відсутність патології з боку кишечника;
- висока біодоступність антибіотика, що приймається всередину.

**Основні критерії до переходу на пероральне введення антибіотика:**

- нормальна температура під час двох послідовних вимірювань з інтервалом 8 год.;
- зменшення вираженості задишки;
- непорушена свідомість;
- позитивна динаміка інших симптомів захворювання;
- відсутність порушень всмоктування в шлунково-кишковому тракті;
- згода (налаштованість) пацієнта на пероральне приймання препаратів.

Відповідно до рекомендацій Американського товариства з дитячих інфекційних хвороб (PIDS) та Американського товариства спеціалістів з інфекційних захворювань (IDSA) для лікування позалікарняної пневмонії у дітей, що госпіталізовані в соматичні відділення, при мінімальній резистентності пневмококів, супутніх захворюваннях та прийомі антибіотиків в останні 3 міс. найбільш оптимально використовувати такі парентеральні препарати цефалоспоринового ряду, як цефтріаксон і цефотаксим. Їх антимікробний спектр багато в чому схожий і охоплює майже всіх збудників тяжких позалікарняних інфекційних захворювань, у тому числі й бактеріальних інфекцій дихальних шляхів. В подальшому, за наявності відповідних показань можна переходити на пероральний прийом препарату цефодокс.

Kuzman et al. (2005) провели міжнародне, рандомізоване, відкрите порівняльне дослідження для оцінки ефективності і безпеки азитроміцину та цефуроксиму у лікуванні хворих на позалікарняну пневмонію (CAP). У дослідження було включено 180 дорослих пацієнтів. 89 пацієнтів отримували азитроміцин по 500 мг внутрішньовенно (i.v.) один раз на добу протягом 1-4 днів, потім азитроміцин 500 мг перорально один раз на добу протягом 3 днів. 91 пацієнт отримав цефуроксим 1,5 г i.v. три рази на день протягом 1-4 днів, після чого цефуроксим аксетил 500 мг перорально двічі на день протягом 7 днів. Клінічна ефективність була досягнута у 81,7% пацієнтів, які отримували азитроміцин, і у 82,0% пацієнтів, які отримували цефуроксим.

**Комбінована антибактеріальна терапія** показана при відсутності ефекту від стартового лікування, тяжких та ускладнених формах перебігу пневмонії. Антибіотики при комбінованій терапії повинні призначатися в таких режимах дозування, які створюють терапевтичні концентрації.

Необхідно також зазначити, що на основі окремих досліджень встановлено, що тривалість антимікробного лікування позалікарняної пневмонії у дітей становить 7-10 днів, але у випадках тяжкого або ускладненого перебігу захворювання може становити понад 14 днів [1b] (Kabra et al., 2006; Hazir et al., 2008; Esposito et al., 2012).

**Рекомендації з АБ терапії позалікарняної пневмонії у дітей в умовах стаціонару  
[Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2012]**

Покази до АБ терапії	Діти грудного і дошкільного віку	Діти шкільного віку
АБ препарати першої лінії для лікування пацієнтів, які мають повну імунізацію кон'югованою вакциною від <i>Haemophilus influenzae</i> типу b і <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Цефалоспорины III генерації або амоксицилін/клавуланова кислота	Цефалоспорины III генерації або амоксицилін/клавуланова кислота
АБ препарати першої лінії для лікування неімунізованих пацієнтів вакциною від <i>Haemophilus influenzae</i> типу b і <i>Streptococcus pneumoniae</i> та з небезпечними для життя інфекціями	Цефалоспорины III генерації	Цефалоспорины III генерації
Атипична бактеріальна інфекція	Азитроміцин: в доповнення до β-лактамів, якщо невисокий ризик атипичних бактерій або монотерапія при високому ризику	Азитроміцин, в доповнення до β-лактамів, якщо не високий ризик атипичних бактерій або монотерапія при високому ризику
<i>Staphylococcus aureus</i> ( <i>S. aureus</i> )	Ванкомицин (по 40-60 мг/кг на добу в 3-4 прийоми в/в) або кліндаміцин (по 40 мг/кг на добу в 3-4 прийоми в/в). В доповнення до β-лактамів, якщо клінічні і лабораторні ознаки вказують на інфекцію <i>S. aureus</i>	Ванкомицин або кліндаміцин. В доповнення до β-лактамів, якщо клінічні і лабораторні ознаки вказують на інфекцію <i>S. aureus</i>
Альтернативні АБ препарати, якщо алергія на АБ першої лінії	Цефалоспорины III генерації, кліндаміцин	Цефалоспорины III генерації, кліндаміцин
Альтернативні АБ, якщо алергія на альтернативні препарати	Левофлоксацин (по 16-20 мг/кг/доба в 2 прийоми для дітей від 6 міс. до 5 років і 8-10 мг/кг/добу однократно дітям 5-16 років в/в; максимальна добова доза 750 мг)	Левофлоксацин (по 16-20 мг/кг/доба в 2 прийоми для дітей від 6 міс. до 5 років і 8-10 мг/кг/добу однократно дітям 5-16 років в/в; максимальна добова доза 750 мг)

Призначення антибактеріальної терапії дітям, хворим на атипичну позалікарняну пневмонію, має певні особливості. Зокрема, у зв'язку з відсутністю клітинної стінки у *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydia pneumoniae* препарати пеніцилінового і цефалоспоринового ряду неефективні. Саме тому для лікування мікоплазменної та хламідійної пневмонії необхідно використовувати макроліди (В.Г. Майданник, 2012; В.Г. Майданник, В.Д. Срібна, 2013; Bradley et al., 2011).

Необхідно також зазначити, що ефективність азитроміцину при пневмонії за даними одного з перших проведених мета-аналізів становила 94% (відношення шансів(OR) = 0,63; 95% CI 0,42-0,95) (Contopoulos-Ioannidis et al., 2001). На цій підставі автори зробили висновок, що азитроміцин є більш ефективним засобом для лікування пневмонії у дітей, ніж інші порівнювані препарати (90,2% ефективності). При цьому азитроміцин може бути антибіотиком першої лінії при лікуванні гострої пневмонії у дітей, оскільки ризик його недостатньої ефективності становить 1 хворий з 50, яким призначається препарат (Contopoulos-Ioannidis et al., 2001).

Як відомо, азитроміцин – перший 15-членний макролід, що містить атом азоту в агліконовому кільці еритроміцину, поклав початок новій групі антибіотиків – азалідів. Вони володіють істотними перевагами перед еритроміцином: більшою широтою спектра дії, вищою бактерицидністю, стабільністю у кислому середовищі, більш повним всмоктуванням, пролонгованою тканинною та клітинною фармакокінетикою, більш повним клінічним ефектом і мають кращу переносимість. Препарат азитроміцину представлений на ринку України під торговою назвою Зиромин компанією World Medicine.

Азитроміцин (Зиромин) активний відносно чутливих до еритроміцину грампозитивних мікроорганізмів: клінічних штамів *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, метицилін-чутливих *Staphylococcus aureus*.

Азитроміцин за ступенем активності перевищує інші макроліди щодо таких клінічно значущих мікроорганізмів, як *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*. Препарат активний також проти *Neisseria gonorrhoea*, *Gardnerella vaginalis*, *Borrelia burgdorferi*, *Leishmania spp.*, *Treponema pallidum* та ін.

Азитроміцин є найбільш активним препаратом серед усіх макролідів відносно *Brucella melitensis*, *Rickettsia rickettsii* та ін. На відміну від еритроміцину, азитроміцин активний проти багатьох ентеробактерій, в тому числі і патогенних (*Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, багатьох штамів *Salmonella typhimurium*). Ці дані підтверджуються клінічно значущою ефективністю азитроміцину при середньотяжких формах сальмонельозів, шигельозів, при інфекціях, що викликаються полірезистентними штамми *E. coli*. Серед анаеробів до азитроміцину чутливі грампозитивні коки (*Peptostreptococcus spp.*), *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus spp.* Чутливі до його дії *Prevotella melaninogenica*, проте *Bacteroides fragilis* – резистентна. Як і інші представники напівсинтетичних макролідів, азитроміцин проявляє активність відносно *Mycobacterium spp.*, особливо атипичних (В.Г. Майданник, 2012).

Результати порівняльних контрольованих досліджень свідчать про те, що з клінічної ефективності, яка перевищує 90%, азитроміцин при інфекціях нижніх дихальних шляхів не поступається еритроміцину, джозаміцину, ко-амоксиклаву і цефаклору. Зокрема, в багатоцентровому

подвійному сліпому дослідженні виявлена висока ефективність азитроміцину при мікоплазменних пневмоніях у дітей. При позалікарняних пневмоніях у дітей (39 пацієнтів отримували азитроміцин 10 мг/кг 1 раз на день і 34 – ко-амоксиклав 40 мг/кг в 3 прийоми) клінічна ефективність склала відповідно 100% і 94% (Ovetchkine, Rieder, 2013). У порівняльному дослідженні ефективності азитроміцину (10 мг/кг 1 раз на день) з ко-амоксиклавом (40 мг/кг в 3 прийоми) у 97 і 96 дітей з інфекціями нижніх відділів дихальних шляхів клінічна ефективність склала 97% і 96% відповідно (Ovetchkine, Rieder, 2013). При цьому у дітей, які отримували азитроміцин, одужання наступало вірогідно швидше, а частота побічних ефектів терапії була менше. В цілому показана однакова ефективність короткого курсу азитроміцину і традиційних курсів лікування позалікарняних пневмоній у дітей (В.Г. Майданник, 2012; Ovetchkine, Rieder, 2013). Свідченням високої ефективності коротких курсів азитроміцину (3-5-денний курс при призначенні всередину 1 раз на добу 500 мг дорослим і 10 мг/кг – дітям) при лікуванні гострих інфекцій нижніх дихальних шляхів різної локалізації є результати проспективного дослідження препарату в 235 медичних центрах у 1574 дорослих і 781 дитини. Лікування або швидке поліпшення спостерігалось більш ніж в 96% випадків, ерадикація збудників – у 85,4% (Ovetchkine, Rieder, 2013).

Однак до теперішнього часу накопичено значний фактичний матеріал, що свідчить про те, що макроліди не тільки мають відомі антибактеріальні властивості, які зумовлюють їх широке клінічне застосування, але й мають численні неантибактеріальні ефекти, що дозволяє обговорювати перспективи їх «нетрадиційного» використання (В.Г. Майданник, 2012; В.Г. Майданник, В.Д. Срібна, 2013). Зокрема, макроліди можуть зменшити чутливість пролонгованого запалення, збільшити кліренс слизу, запобігти утворенню бактеріальної біоплівки і посилити або зменшити активацію імунної системи. Більше того, макроліди можуть вплинути на активність фагоцитів шляхом модифікації їх допоміжних функцій (хемотаксис, фагоцитоз, «окислювальний вибух», кілінг бактерій і синтез цитокінів) (В.Г. Майданник, 2012; В.Г. Майданник, В.Д. Срібна, 2013).

Загальновідомо, що обсяг та біофізичні (реологічні) властивості бронхіального секрету відіграють важливу роль в регуляції мукоциліарного кліренсу. Гіперсекреція є характерною ознакою гострого і хронічного запалення дихальних шляхів і може викликати ускладнення прохідності бронхів, порушення мукоциліарного транспорту і повторні епізоди респіраторних інфекцій. Як було показано *in vivo* та *in vitro* макроліди мають здатність зменшувати бронхіальну секрецію. Важливо при цьому, що подібний мукорегуляторний ефект антибіотиків спостерігається навіть у тих випадках, коли процес надлишкового утворення слизу в дихальних шляхах не пов'язаний з бактеріальною інфекцією. Ця здатність макролідів може бути пояснена змінами біофізичних властивостей секрету або зменшенням вира-

женості ендобронхіального запалення (В.Г. Майданник, 2012; В.Г. Майданник, В.Д. Срібна, 2013).

Є докази того, що макроліди мають здатність пригнічувати хлоридні канали епітелію дихальних шляхів, стабілізувати гомеостаз  $Ca^{2+}$  і, як наслідок цього, зменшувати секрецію муцину та води. Зокрема, нещодавно на моделі клітин дихальних шляхів було показано, що азитроміцин не чинить протизапальної дії при муковісцидозі, але при цьому відновлює вихід іонів  $Cl^-$ . Крім того, було показано, що такі макролідні антибіотики, як еритроміцин і азитроміцин, які частково є агоністами мускаринових рецепторів, пригнічують стимульоване виділення слизу, пригнічуючи вхід іонів  $Ca^{2+}$  в ізольовані клітини підслизових залоз слизової оболонки дихальних шляхів (В.Г. Майданник, 2012; В.Г. Майданник, В.Д. Срібна, 2013).

При хламідійній і мікоплазменній пневмонії у дітей з 6 місяців до 12 років рекомендується застосовувати азитроміцин у добовій дозі 10 мг/кг у вигляді суспензії, а дітям старше 12 років – всі форми лікарського засобу. Зиромин (азитроміцин) необхідно застосовувати за годину до або через дві години після вживання їжі, оскільки одночасний прийом порушує всмоктування азитроміцину. Препарат приймають 1 раз на день. Таблетки ковтають, не розжовуючи. Оптимальна тривалість лікування атипової позалікарняної пневмонії азитроміцином була добре встановлена в контрольованих дослідженнях.

Необхідно звернути увагу, що при хламідійній і мікоплазменній пневмонії лікування антибіотиками необхідно продовжувати поки у хворого не буде лихоманки протягом 72 годин, а загальна тривалість повинна бути 5 днів, якщо використовується азитроміцин (Kelly, Sandora, 2016). Наявні дані не підтримують тривалі курси лікування неускладненої пневмонії.

Таким чином, азитроміцин, крім прямої антибактеріальної дії, має деякі протизапальні та імунomodуючі властивості *in vitro* та *in vivo*: він зменшує запалення, знижує продукцію реактивних кисневих радикалів, пригнічує активацію і мобілізацію нейтрофілів, прискорює їх апоптоз і блокує активацію факторів ядерної транскрипції. Зазначені властивості азитроміцину корисні як при гострих (пневмонія), так і при хронічних запальних захворюваннях, таких як дифузний панбронхіоліт, муковісцидоз, астма і бронхоектази. Використання азитроміцину при лікуванні цих захворювань призводить до зменшення ступеня тяжкості захворювання, скорочення часу госпіталізації та зменшення смертності.

#### **Оцінка ефективності антибактеріальної терапії.**

Повний ефект: зниження температури тіла менше  $37,5^{\circ}C$  через 24-48 год. при неускладненій і через 3-4 доби при ускладненій пневмонії на фоні поліпшення загального стану і апетиту, зменшення задишки. Рентгенологічні зміни не нарастають або зменшуються.

Частковий ефект: збереження фебрильної температури тіла після зазначених вище термінів при зменшенні ступе-

ня прояву токсикозу, задишки, покращенні апетиту і відсутності негативної рентгенологічної динаміки. Спостерігається звичайно при деструктивних пневмоніях та/або при метапневмонічному плевриті. Заміни антибіотика не вимагає.

Відсутність ефекту: збереження лихоманки при погіршенні загального стану та/або наростанні патологічних змін у легенях або плевральній порожнині. Відсутність ефекту вимагає заміни антибіотика.

**Патогенетична терапія** пневмонії націлена на набряково-запальну обструкцію бронхіол та запальний процес в паренхімі легень, дихальну недостатність, а також ліквідацію порушень мукоциліарного кліренсу.

**Оксигенотерапія.** Як зазначалось вище, розвиток позалікарняної пневмонії у дітей супроводжується виникненням гіпоксемії та дихальної недостатності. При цьому гіпоксемія відзначається у 6-9% дітей, хворих на позалікарняну пневмонію, що перебувають на амбулаторному лікуванні, тоді як показник поширеності гіпоксемії зростає до 31-43% у відділеннях невідкладної допомоги та 47% у госпіталізованих дітей, а найвищим (72%) цей показник є у дітей з рентгенологічно підтвердженою пневмонією (Harris et al., 2011).

Необхідно пам'ятати, що у немовлят та дітей з гіпоксією ціаноз може не проявлятися. Тільки збудження дитини може служити ознакою гіпоксії [D] (Harris et al., 2011). Пацієнтам, хворим на позалікарняну пневмонію, з насиченням киснем  $\leq 92\%$  при диханні повітрям, необхідно вводити додатковий кисень через носові канюлі, за допомогою легеневого автомата, купола для кисневої терапії або маски, щоб підтримувати насичення киснем  $>92\%$  [B] (Harris et al., 2011).

При цьому потік кисню повинен становити 2 л/хв, його концентрація залежить від методу інгаляції: при використанні носових канюль – 30-35%, носового катетера – 35-40%, назофарингеального катетера – 45-60%.

Введення назогастрального зонда може призвести до порушення дихання і тому його слід уникати у тяжкохворих дітей і, особливо, у дітей з невеликими носовими ходами. Якщо його використання не можна уникнути, найменша трубка повинна бути введена в найменшу ніздрю [D] (Harris et al., 2011; Mathew et al., 2011).

Лицьову маску або кисневу палатку можна використовувати тільки при насиченні крові киснем вище 92%. При цьому потік кисню становить відповідно 3-10 і 5-15 л/хв, а концентрація кисню відповідно 30-40%. Слід використовувати тільки зволожений кисень (Mathew et al., 2011).

**Протизапальна терапія.** В основі запальної реакції лежить дія біологічно активних речовин, зокрема, цитокінів. Цитокіни представляють собою групу поліпептидних медіаторів, що беруть участь у формуванні та регуляції захисних реакцій організму (Г.Ф. Железникова, 2009). Зараз відомо більш 100 біологічно активних речовин, що відносяться до сімейства цитокінів, які грають провідну роль у розвитку запальної реакції при гострих респіраторних

захворюваннях (Lima et. al, 1988). Так, найпершою ланкою, яка включається у відповідь на проникнення в організм інфекційного агента, є продукція  $\alpha$ - та  $\beta$ -інтерферону, фактора некрозу пухлини (ФНП), різних інтерлейкінів (у тому числі IL-1 та IL-2). Підвищення рівня IL-6 викликає індукцію лихоманки, а також Th2 імунну відповідь; інтерферон, IL-1, IL-4, ФНП- $\alpha$  - посилюють експресію молекул адгезії ICAM 1; ФНП- $\alpha$ , IL-1, IL-6 – підвищують секрецію муцину, IL-8 – посилює хемотаксис та ін. Крім того, інтерферон та ФНП- $\alpha$  підвищують експресію цитозольної фосфоліпази A2, а IL-4 посилює активність 5-ліпооксигенази – ферментів циклу арахідонової кислоти, що беруть безпосередню участь у синтезі простагландинів і лейкотрієнів.

Перераховані цитокіни синтезуються в осередку запалення головним чином макрофагальними клітинами. Їх біологічна дія призводить до активації ендотелію та підвищення проникливості судин, а також посиленню прокоагулянтної активності (Cortijo et al., 1998). При цьому відбувається вивільнення низькомолекулярних медіаторів запалення, таких, як гістамін, простагландини та ін, відповідальних за розвиток запальної реакції в повному обсязі. Так, у відповідь на первинну альтерацію підвищується концентрація вільного гістаміну в осередку запалення в перші хвилини. У роботі Skoner et al. (2001), що проводилася за участю 15 здорових добровольців, було показано, що на 2-5-у добу після експериментального інфікування вірусом грипу А, шляхом його інтраназального введення, у них відзначалося виражене підвищення рівня екскреції гістаміну та його метаболітів з сечею. Під дією гістаміну відбувається місцеве розширення дрібних судин, підвищення їх проникливості за рахунок скорочення ендотеліальних клітин, що призводить до розвитку ексудації та набряку. Крім того, гістамін викликає хемотаксис еозинофілів і гальмування функцій Т-лімфоцитів (В.С. Козлов та співав., 2003).

Велика роль у прогресуванні запальної реакції належить простагландинам, які будучи сильними вазодилаторами, підсилюють гіперемію, а отже і ексудацію. Вони відіграють ключову роль в модуляції запального процесу, здійснюючи двонаправлену регуляцію ексудації, міграції та дегрануляції лейкоцитів, а також фагоцитозу. Так, наприклад, простагландин E2 здатний потенціювати розвиток набряку, викликаного гістаміном або брадикініном (Hollaren, 1998).

Запалення слизової оболонки дихальних шляхів при респіраторній інфекції призводить до порушення мукоциліарного кліренсу та функції зовнішнього дихання. При цьому пошкодження епітелію бронхів супроводжується стимуляцією парасимпатичних нервових закінчень та гістамінових H1-рецепторів з розвитком гіперсекреції за рахунок підвищення концентрацій іонів натрію та хлору, а також збільшення кількості міжклітинної рідини (Shelhamer et al., 1995).

Тривале запалення може привести до глибокого пошкодження епітелію респіраторного тракту, створюючи цим умови для активації аутофлори та вторинної колонізації бактерій з розвитком ускладнень.



Таким чином, лікування пневмонії повинно включати патогенетичну терапію, що буде спрямована на зменшення проявів запалення дихальних шляхів, відновлення мукоциліарного кліренсу та покращення функції зовнішнього дихання. У зв'язку з цим, актуальним є застосування ціле-спрямованої протизапальної терапії в лікуванні пневмонії у дітей. Адже пригнічення системної запальної реакції може поліпшити клінічний перебіг позалікарняної пневмонії. З цієї метою деякі дослідники вважають за необхідне призначати глюкокортикостероїди (ГКС).

Спочатку в систематичному огляді було показано, що немає науково обґрунтованих даних на підтримку застосування ГКС при пневмонії, хоча в ряді вихідних рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) були зафіксовані позитивні результати (Salluh et al., 2008). Проте, експерти Кохрейновської групи (Chen et al., 2011) представили результати мета-аналізу застосування ГКС при пневмонії. За висновком авторів ГКС не мають суттєвого впливу на летальний результат, але прискорюють зникнення симптомів і часовий інтервал до досягнення стабільності, зменшують частоту рецидиву захворювання, можуть покращувати показники альвеолярно-артеріального переносу кисню і зменшують потребу в штучній вентиляції легень (ШВЛ).

Між двома вказаними вище аналізами є суттєві відмінності. По-перше, Кохрейновська група (Chen et al., 2011) аналізувала РКД застосування ГКС при пневмонії в цілому, не роблячи різниці між позалікарняною і внутрішньолікарняною пневмонією, пневмонією у дорослих і пневмонією у дітей і т.д., тоді як в раніше опублікованій роботі Salluh et al. (2008), аналізували лише позалікарняну пневмонію, при цьому пневмонію з тяжким перебігом. Хоча в кінцевому підсумку деякі РКД, що увійшли в аналіз Salluh et al. (2008), задовольняли критеріям включення і Кохрейновській групі.

По-друге, критеріям включення Кохрейновської групи задовольнили шість РКД (437 хворих), тоді як в раніше опублікованому систематичному огляді менше – чотири РКД (415 хворих).

По-третє, був використаний різний підхід для аналізу даних: стандартний метод аналізу для Кохрейновської групи (Chen et al., 2011) і систематичний огляд відповідно до системи GRADE (Salluh et al., 2008).

Одночасно з цим автори обох аналізів приходять до висновку, що підстав для твердження про значні побічні ефекти короткочасного курсу ГКС при пневмонії немає. При цьому необхідно звернути увагу, що у вихідних РКД спеціально не досліджувався аспект, який часто педалюється останнім часом, - міопатія/нейропатія при критичних станах (застосування ГКС - фактор ризику) (Salluh et al., 2008; Chen et al., 2011).

Незважаючи на існування двох аналітичних робіт, практичний лікар щодо застосування ГКС при пневмонії залишився у вихідному положенні. Це обумовлено наступним. По-перше, дещо різноспрямованими висновками двох

робіт. По-друге, немає відповіді на практичні питання – при якому типі пневмонії, дорослі/діти, який ГКС, в якій дозі, який спосіб введення. По-третє, відсутнє розмежування, чи не пов'язаний зафіксований позитивний ефект в деяких вихідних РКД з впливом ГКС на інфекційно-токсичний шок, гострий респіраторний дистрес-синдром дорослих, чи не справила вплив імуносупресія (що може вести до інфікування *Pneumocystis jirovecii*). Це значимо, оскільки для використання ГКС при таких станах існує своя доказова база, закріплена в документах погоджувальних комісій та/або більшості експертів, що працюють в даній області. По-четверте, що робити при початково вірусній пневмонії, зокрема, викликаній H1N1.

У будь-якому випадку, навіть у разі рішення про можливість застосування ГКС у конкретного пацієнта з пневмонією, необхідно розуміти, що даний метод лікування є додатковим до основних, явно позначається на результатах захворювання: адекватна етіотропна терапія (зокрема антибактеріальна при бактеріальному характері пневмонії), корекція доставки кисню до органів і тканин організму (у тому числі серцевого викиду, ШВЛ). З тим, щоб не вийшло так, як при аналізі летальних результатів при H1N1 в управлінні охорони здоров'я: з виступу організатора охорони здоров'я – респіратори так званого в Україні експертного класу нам не потрібні, оскільки патологоанатоми не виявили відмінності між гістологічною картиною при ШВЛ вітчизняними та зарубіжними апаратами експертного рівня; звичайно не буде різниці, якщо пацієнтів переводили на керовану вентиляцію «за півгодини» до летального результату.

**Регідратаційна терапія.** Значних втрат рідини при пневмонії немає (крім втрат на перспірацію), тому оральна регідратація призначається за фізіологічної потреби у всіх хворих з неускладненою пневмонією та у 80-90% хворих з ускладненою пневмонією. Перевага віддається оральній регідратації (відпоюванню). Об'єм рідини на добу для дітей до року з урахуванням грудного молока або молочних сумішей становить 140-150 мл/кг маси.

З цієї метою рекомендується використовувати воду, яка є дієвим засобом при станах, що супроводжуються інтоксикацією і дегідратацією організму, таких, як фізичні навантаження, інтоксикації, жаркий клімат, токикоз, діарея, отруєння, лихоманка, гострі кишкові інфекції у дітей.

Пацієнтам з інтоксикацією та важкою пневмонією може знадобитися внутрішньовенне введення рідини. За показаннями проводиться внутрішньовенне введення глюкозо-сольових розчинів під контролем діурезу, гематокриту та електролітів сироватки крові, оскільки у дітей з пневмонією може відзначитися низький рівень натрію в сироватці, і ведуться суперечки щодо того, з чим це пов'язано – з порушенням секреції антидіуретичного гормону або загальною гіповолемією. Однак, в жодному випадку не вистачає переконливих доказів (Harris et al., 2011). На цій підставі вважають, що рівень натрію, калію, сечовини та/або креатиніну в

плазмі необхідно вимірювати на вихідному рівні та не рідше одного разу на день, якщо проводиться внутрішньовенне введення рідин [C] (Harris et al., 2011). Надто важливо не переважувати хворого введенням рідини [C] (BTS, 2002).

**Симптоматична терапія.** Одним із найчастіших симптомів при пневмонії, який погіршує якість життя пацієнтів і може бути причиною значних ускладнень, є кашель. Клінічна ефективність протикашльових засобів визначається механізмом їх специфічної дії. Раціональний вибір засобів для лікування кашлю з урахуванням причини виникнення кашлю, його характеру та особливостей перебігу запального процесу в органах дихання дозволяє лікувати кашель або ефективно ним керувати.

Поглиблене вивчення фармакологічних властивостей фітопрепаратів, що застосовуються при лікуванні кашлю, дає підстави виділити серед багатьох представлених в Україні медикаментів, лікарські засоби, що отримують із лікарського плюща (*Hedera helix* L.). Тільки при виробництві оригінального препарату Проспан® (Engelhard Arzneimittel, Німеччина) для екстракції використовується 30% етанол, який в подальшому випаровується. Препарат випускається у вигляді сиропу і не містить спирту, цукру та барвників. Стандартизований екстракт листя плюща в концентрації 5-7,5:1 складає основу препарату Проспан®, що є найбільшою кількістю діючої речовини серед аналогів препарату Проспан®, які випускаються іншими виробниками. Препарат поєднує в собі відхаркувальні властивості (секретомоторні, муколітичні, мукокінетичні), протизапальну дію та виражену бронхолітичну активність. Саме в рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях було доведено бронхолітичний ефект препарату (В.Г. Майданник та співавт., 2006).

Вивчення ефективності та безпеки Проспану® у клінічних дослідженнях дозволило визначити муколітичну активність препарату, рівнозначну синтетичному муколітику амброксолу. Препарат пригнічує синтез медіаторів запалення (зокрема зворотньо блокує гіалуронідазу та еластазу) і справляє антиексудативну, ангіопротекторну та протизапальну дію при запальних процесах дихальних шляхів. Вже через 3 години після застосування Проспан® проявляє бронхолітичну дію, аналогічну інгаляції 2 доз селективного бета-2-адреноміметика фенотеролу. Доведена пряма міотропна спазмолітична дія препарату на ізольованих гладком'язових препаратах кишечника кролика та кішки. Проспан® виявляє показану у чисельних клінічних дослідженнях протимікробну та протигрибкову дію (В.Г. Майданник та співавт., 2006).

Препарат має чисельну доказову базу і вивчений на клітинному та молекулярному рівнях. У дослідженнях на ізольованих клітинах епітелію легень, за допомогою флуоресцентної кореляційної спектроскопії, було доведено, що  $\alpha$ -гедерин, компонент сухого екстракту з листя плюща, що міститься в сиропі від кашлю Проспан®, опосередковано впливає на регуляторні механізми симпатичної нервової

системи (Wolf et al., 2011). При стимуляції  $\beta$ 2-адренорецепторів катехоламінами (адреналіном) збільшується продукція сурфактанту, активізується мукоциліарний кліренс і, що важливо, розслаблюються гладкі м'язи бронхів. Доведено, що  $\alpha$ -гедерин перешкоджає зануренню та руйнуванню  $\beta$ 2-адренорецепторів. У результаті цього збільшується площа активних рецепторів на поверхні клітини й чутливість її до адреналіну. Це призводить до зменшення концентрації внутрішньоклітинного  $[Ca^{2+}]$  у м'язах бронхів і до розслаблення бронхів (Wolf et al., 2011). Одночасно з цим процесом у результаті стимулювання  $\beta$ 2-активності, епітеліальні альвеолярні клітини легень II типу продукують більшу кількість сурфактанту, отже, зменшується в'язкість слизу і полегшується відходження мокротиння при кашлі (Wolf et al., 2011).

У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що  $\alpha$ -гедерин має високу здатність до проникнення.  $\alpha$ -гедерин – діюча речовина екстракту плюща, активує неферментні антиоксидантні захисні механізми печінки та пригнічує систему цитохрому P450 і його ізоензимів, що сприяє розвитку гепатопротекторної дії проспану (В.Г. Майданник та співавт., 2006).

В 100 мл розчину (сироп від кашлю) міститься фармакологічно активної складової частини 700 мг сухого екстракту листя плюща (5-7,5:1). Дітям старше 12 років рекомендується призначати Проспан® 3 рази на день по 5-7,5 мл розчину; дітям у віці 6-12 років – 3 рази на день по 5 мл і дітям у віці 0-5 років Проспан® призначають 3 рази на день по 2,5 мл розчину.

Ефективність препарату, показана в багатьох клінічних дослідженнях, становить 95-96,3% і за багатьма показниками перевищує сучасні синтетичні муколітики (В.Г. Майданник та співавт., 2003; Fazio et al., 2009). Суттєвими перевагами Проспану® є: позитивний вплив на показники зовнішнього дихання, менша тривалість лікування, значна широта терапевтичної дії та можливість призначення немовлятам.

Тривалість лікування залежить від характеру та ступеня тяжкості клінічної картини захворювання. Як правило, при позалікарняній пневмонії у дітей тривалість лікування Проспаном® становить 1-2 тижні. Для досягнення стабільного терапевтичного ефекту рекомендують продовжити терапію ще 2-3 доби після поліпшення стану пацієнта.

**Жарознижувальні препарати.** Лихоманку при багатьох інфекційних захворюваннях, зокрема при пневмоніях, слід розглядати як чинник, що стимулює захисні сили організму. Багато бактерій і вірусів швидше гинуть при підвищеній температурі, на її фоні організм відповідає повноцінною імунною відповіддю – продукцією  $\gamma$ -інтерферону, інтерлейкіну-2 і чинника некрозу пухлин, стимулювальних продукцію IgG-антитіл і клітин пам'яті. Необґрунтоване і часте призначення медикаментозних препаратів при будь-якому підвищенні температури може призвести до різних ускладнень (сенсibilізація до медикаментозних препаратів, агранулоцитоз, синдром Рея тощо).

Жарознижувальні засоби систематично не призначаються, оскільки це може ускладнити оцінку ефективності антибактеріальної терапії. Настання ефекту від антибактеріальної терапії знімає питання про антипіретики. Виняток становлять тільки діти, що мають преморбідні стани.

**Показаннями до медикаментозної терапії лихоманки є:**

- температура тіла вища за 39°C;
- погана переносимість підвищеної температури (м'язова ломота та/або сильний головний біль тощо);
- підвищення температури до 38°C у дітей молодше 3 місяців, із фебрильними судомами в анамнезі та захворюваннями центральної нервової системи або хронічними декомпенсованими захворюваннями серця, нирок тощо;
- значна централізація кровообігу.

При «червоному» типі лихоманки (гарячі кінцівки, гіперемія обличчя, відчуття жару) зниження температури тіла починають із методів фізичного охолодження. Тіло дитини обтирають упродовж 5 хвилин водою 30-32°C. Після обтирання дитину не слід закутувати. Процедуру повторюють кожні 30 хвилин 3-4 рази.

За відсутності ефекту від фізичних методів або за наявності описаних раніше показань для медикаментозного зниження температури призначається парацетамол у разовій дозі 10-15 мг/кг не частіше ніж 3-4 рази на добу або ібупрофен у разовій дозі 5-10 мг/кг не частіше ніж 2-3 рази на добу.

Ацетилсаліцилову кислоту у педіатричній практиці з метою зниження температури тіла при вірусних інфекціях не застосовують, зважаючи на можливий розвиток синдрому Рея, високої частоти тромбocyтопатій у популяції (5%). Часте застосування анальгін небажано через небезпеку розвитку агранулоцитозу, ураження нирок. Зі списку жарознижувальних препаратів, що застосовуються у дітей, у даний час виключений амідопірін і німесулід (найз).

За наявності у дитини «блідого» типу лихоманки (озноб, блідість і мармуровість шкірних покривів, холодні кінцівки) фізичні методи охолодження не застосовують. Лікування починають із введення судинно-розширювальних препаратів у разових дозах: нікотинова кислота – 1 мг/кг; дибазол – 0,1 мг/кг; папаверин – 1-2 мг/кг. При потепленні кінцівок, появи відчуття жару можна призначити вікову дозу парацетамолу або ібупрофену.

Показанням до тривалого застосування жарознижувальних препаратів є лихоманка у хворих з гнійними ускладненнями.

**Фізіотерапія.** В двох рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), які були проведені за участю дорослих і дітей, показали, що фізіотерапія практично не впливає на тривалість госпіталізації, лихоманки або результати рентгенографічного обстеження грудної клітки у пацієнтів з пневмонією (Levine, 1978; Britton et al., 1985). Немає свідчень, що підтримують необхідність використання фізіотерапії, в тому числі постуральний дренаж, перкусію грудей або

вправи на глибоке дихання [Ib] (Levine, 1978; Britton et al., 1985). Висловлюється припущення про те, що фізіотерапія може призводити до зворотних результатів, а пацієнти, які отримують фізіотерапію, ризикують збільшити тривалість високої температури в порівнянні з контрольною групою [Ib] (Britton et al., 1985). Крім того, немає жодних підтверджень того, що фізіотерапія допомагає поліпшити стан при пневмонії. Вважають, що для розширення легенів і поліпшення респіраторних симптомів у дітей з дихальною недостатністю корисним може бути положення сидячи з підтримкою.

Узагальнюючи результати досліджень, згаданих вище, Stapleton (1985) прийшов до висновку, що фізіотерапія не приносить користі хворим на пневмонію [Ib].

На підставі вказаних досліджень експерти Британського торакального товариства зробили висновок, що фізіотерапія при позалікарняній пневмонії не має значної доказової бази і не повинна рутинно проводитися у дітей [A, Ib] (Harris et al., 2011).

Дитина може бути виписана зі стаціонару відразу ж після досягнення клінічного ефекту для того, щоб уникнути реінфекції і перехресної інфекції. Збереження збільшеної ШОЕ, хрипів у легенях або залишкових рентгенологічних змін не є протипоказаннями для виписки.

У 2017 році на ринку України був зареєстрований синбіотик Оптілакт®, виробником якого є компанія «Bioscare Copenhagen» (Данія) і представлений компанією ТОВ «Асіно Україна», що належить до групи компаній «Acino Pharma AG». До торгової марки Оптілакт® належить новітні пробіотики, що спеціально підібрані з урахуванням потреб кожної вікової категорії, мають клінічну доказову базу та відповідають європейським стандартам якості та безпеки. Це синбіотик, що містять комбінацію корисних бактерій (пробіотик) й Actilight® (пребіотик), які сприяють швидкому відновленню нормальної мікрофлори кишечника та зміцненню системи травлення. Оптілакт Малюк® містить такі активні інгредієнти як ліофілізовані молочнокислі бактерії *Lactobacillus rhamnosus* 19070-2 і *Lactobacillus reuteri* DSM 12246, в кількості  $2,5 \times 10^8$  КУО/доза (1 доза = 6 крапель). Крім того, синбіотик містить фруктоолігосахариди і вітамін D3 (400 МО/доза). При цьому не міститься лактози і будь-яких алергенів.

Як відомо, кишкова мікрофлора відіграє значну роль в різних фізіологічних і патологічних процесах (Lehtonen et al., 1994). Зокрема, у малюків з кишковими коліками спостерігалася менша кількість кишкових лактобактерій в порівнянні зі здоровими малюками (Lehtonen et al., 1994; Savino et al., 2004). Вважається, що ця функція пояснюється лактобактеріальним стимулюванням синтезу секреторного імуноглобуліну А і активацією неспецифічної імунної відповіді, що підвищує макрофагальну активність. Дослідження за участю 181 малюка з кишковими коліками показало, що 68,5% страждали від алергії на коров'яче молоко, 6,6% мали дефіцит лактази, а у 24,9% травний тракт ще не

повністю сформувався (Kamer et al., 2010). Лактобактерії можуть послаблювати білки коров'ячого молока і генерувати толерогенні пептиди з власного білка. Згідно з даними літератури, лактобактерії можуть стимулювати продукцію інтерферону-гамма, і було продемонстровано, що на ранньому етапі дозрівання кишечника інтерферон-гамма може сприяти накопиченню антигенів в пееєрових бляшках (В.Г. Майданник, 2018).

Було відзначено, що мікрофлора кишечника у дітей з atopічним дерматитом відрізняється від мікрофлори кишечника у дітей без atopічного дерматиту, який може привести до частіших шлунково-кишкових розладів, але при цьому не було встановлено, чи є це причиною чи симптомом захворювання. Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження з комбінацією препаратів *L. rhamnosus* 19070-2 і *L. reuteri* DSM 12246 продемонструвало зниження поширеності екземи. Цей ефект був більш яскраво вираженим у пацієнтів з позитивною реакцією на шкірну ін'єкційну пробу і підвищеним рівнем імуноглобуліну E (Rosenfeldt et al., 2004). Крім того, було відзначено зниження частоти виникнення шлунково-кишкових симптомів, пов'язаних зі зменшенням проникності тонкого кишечника (Rosenfeldt et al., 2004). Багато пацієнтів з atopічним дерматитом мають підвищені рівні імунореактивного імуноглобуліну E, а значить, зниження цих рівнів може пригнічувати неадекватну імунну реакцію.

Слід також зазначити, що збільшена проникність кишечника бере участь в патогенезі atopічного дерматиту (Ukabam et al., 1984), проте ця роль до теперішнього часу представляється незрозумілою. Порушення бар'єрної функції кишечника може являти собою первинну аномалію кишечника, але може також бути наслідком пошкодження слизової, викликаного місцевою запальною реакцією. Абсолютно зрозумілий лікувальний потенціал пробіотиків для нормалізації флори кишечника, стабілізації бар'єрної функції кишечника, надання допомоги в дозріванні імунної системи і зменшення шлунково-кишкових симптомів у дітей з atopічним дерматитом. Було продемонстровано, що *L. rhamnosus* 19070-2 і *L. reuteri* DSM 12246 знижують тривалість діареї як у госпіталізованих (Rosenfeldt et al., 2002a), так і негоспіталізованих (Rosenfeldt et al., 2002b) дітей з гострою діареєю. Це особливо ефективно при ранньому застосуванні препаратів. Мета-аналіз клінічних випробувань, пов'язаних з використанням пробіотиків для профілактики і лікування atopічного дерматиту у дітей, привів до висновку про те, що наявні на даний час докази більш переконливі щодо ефективності пробіотичних засобів для профілактики, ніж лікування дитячого atopічного дерматиту [Lee et al., 2008].

Таким чином, результати численних досліджень переконливо свідчать, що пробіотики *Lactobacillus rhamnosus* 19070-2 і *Lactobacillus reuteri* DSM 12246 мають позитивний вплив на розвиток і перебіг багатьох патологічних процесів в дитячому віці і їх застосування є досить перспективним.

Пробіотики *Lactobacillus rhamnosus* 19070-2 і *Lactobacillus reuteri* DSM 12246 та пребіотик Actilight® представлені в трьох продуктах торгової марки Оптілакт®: Оптілакт®, Оптілакт плюс® та Оптілакт Малюк®.

Оптілакт Малюк® рекомендовано немовлятам з 1-го місяця народження та малюкам віком до 3 років. Продукт містить молочнокислі бактерії *Lactobacillus rhamnosus* та *Lactobacillus reuteri*, пребіотик (Actilight®) та вітамін D3. Оптілакт малюк® розроблено для підтримки нормального балансу кишкової мікрофлори при можливому порушенні функціонального стану шлунково-кишкового тракту та при станах організму, які можуть бути пов'язані з дисбалансом кишкової мікрофлори й проявлятися, у тому числі, запором або діареєю. Представлений у формі крапель з кришечкою-дозатором (В.Г. Майданник, 2017; 2018).

Оптілакт® рекомендовано дітям віком старше 3 років. Продукт містить молочнокислі бактерії *Lactobacillus rhamnosus* та *Lactobacillus reuteri* й пребіотик (Actilight®). Продукт розроблено для підтримання та збереження балансу кишкової мікрофлори під час або після застосування антибіотиків, при стресі, зміні характеру харчування, порушенні режиму та погіршенні якості харчування. Представлений у формі саше (В.Г. Майданник, 2017; 2018).

Оптілакт плюс® рекомендується вживати дорослим. Продукт містить 5 штамів корисних бактерій: *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* та пребіотик (Actilight®). Оптілакт плюс® розроблено спеціально для підтримання та збереження балансу кишкової мікрофлори при станах організму, які можуть бути пов'язані з порушеннями з боку травного тракту (діарея, синдром подразненої кишки та ін.). Продукт не містить лактози та представлений у формі саше (В.Г. Майданник, 2017; 2018).

**ГОСТРИЙ БРОНХІТ** – загальне захворювання організму, яке характеризується запальним процесом в бронхах в результаті впливу різних етіологічних факторів (вірусних або бактеріальних інфекцій, алергенів, пилових частинок, термічних факторів та ін.) і клінічно проявляється кашлем, а також утворенням мокротиння.

Терміном «бронхіт» позначають ураження бронхів будь-якого калібру; «бронхіоліт» – переважно дрібних бронхів і бронхіол, «трахеїт» – трахеї; поєднання ураження бронхів і трахеї – «трахеобронхітом».

Гострий бронхіт є одним з найбільш частих захворювань дитячого віку. Реєстрована захворюваність гострим бронхітом складає близько 100 на 1000 дітей в рік. У дітей першого року життя захворюваність гострими бронхітами становить 75, у дітей до 3 років – 250 на 1000 дітей (В.К. Таточенко та співавт., 2001). У США гострі бронхіти займають 5-е місце серед всіх захворювань в практиці сімейної медицини (Marsland et al., 1976), а їх поширеність становить щорічно 40 випадків на 1000 населення (Macfarlane et al., 2001).

**Класифікація.** У групі гострого бронхіту розрізняють ураження бронхів, викликані різними етіологічними агентами.

Крім того, в окрему статистичну групу виділено гострий бронхіоліт, який також класифікують в залежності від етіологічного фактора. У 1981 році була розглянута і рекомендована для застосування в усіх установах охорони здоров'я дітей класифікація гострих бронхітів. Вона була заснована на уявленнях про механізми виникнення захворювання і найбільш адаптована до закордонних класифікацій гострих бронхітів. Відповідно до цієї класифікації, яка прийнята і в Україні, виділяють 4 клінічних форми бронхітів (табл. 9). Надалі, було прийнято рішення доповнити існуючу класифікацію гострих бронхітів ще двома клінічними формами. Це гострий облітеруючий бронхіоліт і рецидивуючий обструктивний бронхіт (табл. 9).

Таблиця 9

**Класифікація гострих бронхітів у дітей (1981 р, з доповненнями 1995 і 1998 рр.)**

- |                                    |
|------------------------------------|
| 1. Гострий бронхіт (простий)       |
| 2. Гострий обструктивний бронхіт   |
| 3. Гострий бронхіоліт              |
| Гострий облітеруючий бронхіт       |
| 4. Рецидивуючий бронхіт            |
| Рецидивуючий обструктивний бронхіт |

**Гострий простий бронхіт** – форма ураження бронхів, при якій ознаки обструкції дихальних шляхів клінічно не виражені.

**Гострий обструктивний бронхіт** діагностують при наявності клінічних ознак обструкції дихальних шляхів переважно за рахунок бронхоспазму, незначного набряку слизової оболонки і/або гіперсекреції слизу. Захворювання проявляється вираженим утрудненням дихання через, здебільшого, бронхоспазму, подовженням видиху, на тлі якого прослуховуються свистячі хрипи, чутні при аускультатії і нерідко на відстані.

**Бронхіоліт** є одним з найважливіх обструктивних запальних захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей раннього віку. В даний час поняттям «гострий бронхіоліт» визначають генералізоване запальне ураження бронхіол, як правило, вірусної етіології, яке характеризується бронхіальною обструкцією і вираженою дихальною недостатністю у дітей перших двох років життя (В.Г. Майданник та співавт., 2006; Meissner, 2008; Scarfone, 2000).

**Рецидивуючий бронхіт** являє собою бронхіт, що повторюється 3 або більше разів на рік, що протікає без клінічних ознак бронхоспазму, який має схильність до затяжного перебігу рецидиву (2 тижні і більше), що характеризується відсутністю необоротних, склеротичного характеру змін в бронхолегеневій системі.

**Рецидивуючий обструктивний бронхіт** – це обструктивний бронхіт, епізоди якого повторюються у дітей раннього віку на тлі гострих респіраторних вірусних інфекцій.

**Етіологія і патогенез.** Гострий бронхіт в переважній більшості випадків (до 90%) є проявом респіраторно-вірусної інфекції, яку найбільш часто викликають респіраторно-синціціальний (РС-) вірус, риновіруси, аденовіруси, віруси грипу і парагрипу, коронавіруси та ін. (табл. 10) (А.В. Воробєва, 2017; Kinkade, Long, 2016; Caballero et al., 2017).

Таблиця 10

**Етіологічна структура гострих бронхітів у дитячому віці**

Вік	Мікроорганізми	Частота, %
Новонароджені	Цитомегаловірус, ентеровіруси, герпес-віруси	45-50
До 2-х років	Аденовіруси	15-20
	Респіраторно-синціціальний вірус	50-60
2-5 років	Віруси парагрипу (типи 3,1)	10
	Аденовіруси	15-20
	Респіраторно-синціціальний вірус	50-60
Старше 5 років	Віруси грипу (А і В)	10
	Аденовіруси	20
	Риновіруси	25
	Мycoplasma pneumoniae	40
	Chlamydia pneumoniae	3-5
	Bordetella pertussis	5-7
	Bordetella pertussis	3
	Haemophilus influenzae	5
	Streptococcus pneumoniae	6

Зміни слизової оболонки бронхів спостерігаються при більшості ГРВІ, але клініка бронхіту у грудних дітей розвивається частіше при РС-вірусній і парагрипозній 3 типу інфекції. У старших дітей бронхіт можуть викликати багато респіраторних вірусів, а також мікоплазми і хламідії. При грипі А, хоча і уражається епітелій бронхів, симптоми бронхіту часто затушовує токсикозом і нашаровуються бактеріальні пневмонії.

Останнім часом більш частими збудниками гострого бронхіту після вірусів стали *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*. *Chlamydia trachomatis* може викликати бронхіт у дітей перших місяців життя, *Chlamydia pneumoniae* – у підлітків (А.В. Воробєва, 2017; Kinkade, Long, 2016).

Близько 10% гострих бронхітів у дітей старше 5 років, особливо в осінній період, пов'язані з бактеріальною інфекцією. Найчастіше бактеріальна етіологія може бути обумовлена *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* та *Staphylococcus aureus*. В даний час ці збудники частіше викликають гострий бронхіт у дітей з пригніченим імунітетом, у дітей, які перенесли трахеотомію або зазнали інтубації. Бактеріальний трахеобронхіт ускладнює стенози гортані і як первинне захворювання у дітей спостерігається вкрай рідко. Не слід забувати, що при гострому бронхіті на тлі ураження епітелію бронхів з 2-3-го дня хвороби може активуватися бронхолегенева бактеріальна мікрофлора (А.В. Воробєва, 2017; Kinkade, Long, 2016).

Слід зазначити, що різні клінічні варіанти перебігу гострого бронхіту мають різний переважний спектр етіологічно значущих збудників, які, мабуть, багато в чому визначають клінічні особливості перебігу захворювання (табл. 11).

Таблиця 11

**Спектр етіологічно значимих мікроорганізмів в залежності від клінічного варіанта бронхіта**

Клінічна форма бронхіту	Найбільш вірогідний збудник
Гострий простий бронхіт	У 90% випадків вірусна інфекція (РС-віруси, віруси парагрипу 3 типу, грипу А і В, аденовіруси, риновіруси); <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> (до 5%); <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> (до 5%)
Гострий обструктивний бронхіт	РС-віруси, віруси парагрипу 3 типу (до 65-75%); <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Гострий бронхіоліт	РС-віруси (до 75%), віруси парагрипу 3 типу (до 7%), аденовіруси (до 5%)
Гострий облітеруючий бронхіоліт	Аденовіруси (3, 7 і 21 типи), віруси грипу, кір, коклюш

**Гострий простий бронхіт** виникає, як правило, при впливі вірусів, що мають тропізм до епітелію дихальних шляхів, і характеризується катаральним бронхітом. Віруси розмножуються і ушкоджують епітелій, викликаючи його дистрофію, порушення зв'язків між окремими клітинами і відторгнення. В просвіті бронхів з'являється серозний ексудат з домішкою макрофагів, лейкоцитів і епітеліальних клітин. При цьому пригнічуються бар'єрні властивості стінки бронхів і створюються умови для розвитку запального процесу бактеріальної етіології.

**Гострий обструктивний бронхіт** має більш складний патогенез, ніж гострий простий. Захворювання виникає в результаті вірусної інфекції, яка обумовлена, як правило, РС-вірусами, аденовірусами, вірусами парагрипу та грипу. На частку цих вірусів доводиться 94% всіх виділених вірусів. Ця обставина дала підставу об'єднати їх в групу астмогенних вірусів.

В основі патогенезу гострого обструктивного бронхіту лежить бронхіальна обструкція, обумовлена переважно механічними факторами: запальною інфільтрацією, набряком слизової оболонки бронха, потовщенням бронхіальної стінки, гіперсекрецією слизу, скороченням (гіпертрофією) бронхіальних м'язів. Важливе значення має бронхоспазм. Однак явища бронхоспазму нетривалі, оскільки еозинофіли, що знаходяться в складі запального клітинного інфільтрату, виділяють ферменти гістаміназу (руйнує гістамін) і арилсульфатазу (інактивує повільно реагуючу субстанцію анафілаксії).

**Бронхіоліт** є результатом генералізованого ураження дрібних бронхів, бронхіол, альвеолярних ходів, характеризується бронхіальною обструкцією і вираженою дихальною недостатністю. Патогенез гострого бронхіоліту дуже подібний до патогенезу гострого обструктивного бронхіту. Однак, оскільки у дітей перших двох років життя недостатній місцевий захист верхніх дихальних шляхів, то віруси проникають глибоко, досягаючи дрібних бронхів і бронхіол. При цьому виникає первинна альтерація слизової оболонки, набряк стінки дрібних бронхів і бронхіол, накопи-

чення слизу в їх просвіті, а також сосочкові розростання їх епітелію. І в результаті – обструкція дихальних шляхів. У зв'язку з тим, що діаметр дрібних бронхів і бронхіол на вдиху більше, ніж на видиху, клінічно при гострому бронхіоліті більше утруднений видих. Роль бронхоспазму в генезі бронхіальної обструкції при гострому бронхіоліті у дітей раннього віку незначна. Це обумовлено тим, що кількість гладких волокон в стінці дрібних бронхів і бронхіол в цьому віці незначно. Тому в клінічній практиці не відзначається поліпшення стану хворих з гострим бронхіолітом під впливом бронходилататорів.

В основі патогенезу рецидивуючого бронхіту лежить низька захисна здатність слизової оболонки бронхів, яка може бути обумовлена: 1) недостатнім мукоциліарним кліренсом; 2) низькою фагоцитарною активністю макрофагів і нейтрофілів бронхів; 3) зниженою протеолітичною системою трахеобронхіального секрету (протеази і їх інгібітори); 4) низьким неспецифічним ферментативним захистом бронхів (лізоцим, лактоферин, інтерферон та ін.). Крім того, схильність до рецидиву бронхіального процесу може бути пов'язана з місцевими або системними вродженими чи набутими імунodefіцитними станами (низький рівень секреторного IgA, гіпоіммуноглобулінемія, низький титр гуморальних антитіл і ін.).

**Критерії діагностики гострого простого бронхіту.**

Основний симптом гострого простого бронхіту – кашель. На початку захворювання він сухий, а через 1-2 дня вологий, зі зростаючою кількістю мокротиння. Бронхіт супроводжує і трахеїт, при якому виникає відчуття тиску або болю за грудиною. Клінічні ознаки обструкції відсутні. Мокрота частіше має слизовий характер, на 2-му тижні вона може набувати зеленуватий колір (домішки фібрину), що не є ознакою бактеріального запалення (Gonzales et al., 1999). Кашель триває зазвичай до 2 тижнів. Більш тривалий кашель спостерігається у грудних дітей при РС-вірусній інфекції, а у більш старших – при мікоплазменній та аденовірусній. При трахеїті і трахеобронхіті з фібринозними накладеннями кашель може турбувати протягом 4-6 тижнів при відсутності інших симптомів.

**Діагностичні критерії гострого (простого) бронхіту складаються з поєднання таких ознак:**

1. Кашель, який на початку захворювання має сухий, нав'язливий характер, а на 2-му тижні стає м'якше, вологим, продуктивним і поступово зникає.
2. При огляді у дітей, хворих на гострий (простий) бронхіт, не виявляються ознаки дихальної недостатності і симптоми інтоксикації. Відсутня дихальна недостатність: задишка не виражена, допоміжна мускулатура не бере участі в акті дихання, ціаноз відсутній.
3. При пальпації і перкусії зміни в легенях зазвичай відсутні.
4. Аускультативно відзначається жорстке дихання, подовжений видих. Хрипи вислуховуються, як правило, з обох сторін в різних відділах легень, змінюються при кашлі. На

початку захворювання вони сухі, а потім з'являються незвучні, вологі дрібно-, середньо- і крупнопузирчаті хрипи відповідно діаметру уражених бронхів.

5. Зміни гемограми непостійні і малоінформативні. Гематологічні зміни багато в чому залежать від етіології гострого бронхіту. Зокрема, іноді гемограма дозволяє вирішити питання про переважно вірусну (лімфоцитоз), бактеріальну (лейкоцитоз, нейтрофіліоз, зсув в лейкоцитарній формулі вліво) або алергічну (еозинофілія) природу бронхіту. Крім того, гематологічні зміни можуть проявлятися збільшенням ШОЕ.

6. На рентгенограмі прояви гострого простого бронхіту неспецифічні і пов'язані в основному зі зміною легеневого малюнка. При цьому спостерігається посилення легеневого малюнка по ходу бронхолегеневих структур, особливо в прикореневих і нижньомедіальних відділах. Відзначається перибронхіальна, периваскулярна інфільтрація (розмитість контурів, нечіткість елементів легеневого малюнка), також є реакція коренів легень (збільшення інтенсивності, втрата структурності, деяке розширення).

Клінічні особливості перебігу гострих бронхітів у дітей в залежності від етіології захворювання представлені в табл. 12.

Таблиця 12

**Особливості клінічних проявів гострих бронхітів у дітей в залежності від етіології**

Етіологія	Клінічні особливості
Грипозна	Глибоке пошкодження бронхів, геморагічний синдром, значний токсикоз, гіпертермія, озноб, м'язевий біль, артралгії, нудота, блювота, судоми, менінгеальні симптоми
Аденовірусна	Тривалий субфебрилітет (до 10-12 днів), значні серозно-слизові виділення з носа, кон'юнктивіт
	Розвиваються подушкоподібні розростання переважно в дрібних бронхах, які звужують просвіт; поступовий початок, виражені катаральні явища, інтоксикація виражена мало, схильність до затяжного перебігу
РС-інфекція	Велика кількість пінистого напіврідкого мокротиння, виражені катаральні явища, схильність до затяжного перебігу
Риновірусна	Виражені явища риніту зі значними серозними виділеннями
	Найчастіше спостерігається в кінці літа і на початку осені, висока лихоманка, але без токсикозу, виражені катаральні явища, різкий сухий кашель, кон'юнктивіт (без випоту), іноді виражена обструкція, тривалий субфебрилітет (до 14 днів)
Хламідійна	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Частіше у дітей до 6 міс, перебіг без обструкції, вираженої задишки, токсикозу. Часто виникає пневмонія в періоді новонародженості
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Частіше у підлітків, супроводжується обструкцією, без лихоманки і мінімальною продукцією слизу; шийний лімфаденіт

**Критерії діагностики гострого обструктивного бронхіту встановлюють на підставі поєднання таких ознак:**

1. Подовжений і свистячий видих («дихання зі свистом» – wheezing), який чути на відстані від хворого (дистанційно).

2. При огляді спостерігається роздута грудна клітка (горизонтальне розташування ребер), участь в акті дихання допоміжної мускулатури і втягування найбільш піддатливих ділянок грудної клітки, але при цьому відсутні ознаки вираженої дихальної недостатності (задишка, ціаноз і ін.).

3. Кашель зазвичай сухий, нападаподібний, який тривалий час зберігається, набуває вологий характер в кінці 1-го тижня захворювання.

4. Перкуторно зміни характеризуються коробочним відтінком легеневого звуку, пов'язаного з явищами емфіземи.

5. Аускультативно на фоні подовженого видиху відзначається велика кількість сухих, свистячих, а в більш пізні терміни захворювання – середньо- і крупнопузирчатих вологих незвучних хрипів.

6. При рентгенографії органів грудної клітини у дітей з гострим обструктивним бронхітом відзначаються зміни, які аналогічні таким при гострому простому бронхіті. Разом з тим, рентгенологічно виявляються деякі особливості, характерні для обструктивних порушень бронхіальної прохідності і «прихованої емфіземи» – в латеральних відділах легень малюнок здається дещо розрідженим, в медіальних – згуценим. Крім того, з особливостей можна відзначити нерівномірність пневматизації легень, наявність ділянок гіповентиляції, аж до формування ателектазів як наслідок обтурації бронхів, порушення прохідності бронхів.

**Клінічними діагностичними критеріями гострого бронхіоліту у дітей є:**

- Вік до 2 років;
- Температура > 38 ° C;
- Риніт;
- Сухий, хрипкий кашель;
- Порушення годування;
- Тахіпноє;
- Задишка;
- «Інфляція» або бочкоподібна форма грудної клітини;
- Крепітація (fine inspiratory crackles);
- Свистяче дихання (wheeze);
- Апноє.

До ознак тяжкого перебігу бронхіоліту відносяться: зниження апетиту (<50% від звичайного споживання рідини за 24 години), млявість, епізоди апноє, частота дихання > 70/хвилину, «свистячий» подих, дихальна недостатність II-III ступеня, ціаноз (Jhavar, 2003).

Лабораторні та інструментальні дослідження мають другорядне значення в діагностиці гострого бронхіоліту (Schweich et al., 1992). Додаткові методи дослідження доцільно використовувати при сумнівному клінічному діагнозі, а також в разі важкого бронхіоліту для визначення подальшої лікувальної тактики.

В загальному аналізі крові запальних змін зазвичай не виявляють, тому дослідження малоінформативно і не впливає на вибір тактики лікування (Viswanathan et al., 2003). Роль С-реактивного білку (СРБ) в диференціальній діагностиці бактеріальних і вірусних інфекцій нижніх дихальних

шляхів обмежене, тому рутинне використання його як маркера запалення при бронхіоліті недоцільно. При тяжкому перебігу, для визначення ступеня метаболічних порушень, доцільно проводити контроль кислотно-лужного стану, рівня креатиніну, сечовини, електролітів. При легкому перебігу захворювання перераховані вище показники не змінюються (Rakshi et al., 1994).

Всім дітям з гострим бронхіолітом показано проведення пульсоксиметрії, оскільки не завжди гіпоксемія може бути діагностована клінічно [C] (Mallory et al. 2003; Schroeder et al., 2004). При насиченні крові киснем (SpO<sub>2</sub>) ≤92% показано стаціонарне лікування. Визначення газового складу крові (капілярної або артеріальної) проводиться дітям з тяжкою дихальною недостатністю для моніторингу ступеня гіперкапнії.

Критерії діагностики рецидивуючого бронхіту складаються із симптомів гострого (простого) бронхіту, які повторюються 3 і більше разів на рік. Для рецидиву бронхіту характерні:

1. Тривалий перебіг загострення тривалістю до 3-4 тижнів і більше.
2. Помірне підвищення температури тіла, частіше протягом 2-4 днів, але іноді з тривалим субфебрилітетом.
3. Тривалий (до 3-4 тижнів) кашель, який домінує в клінічній картині і має найрізноманітніший характер (сухий, частіше вологий, грубий, зі слизовою або слизово-гнійною мокротою).
4. Загальний стан дитини в період рецидиву порушено мало і ознаки дихальної недостатності не виражені.
5. Перкуторний звук над легенями не змінений.
6. При аускультатії на тлі жорсткого дихання відзначаються сухі і вологі незвучні середньо- і крупнопузирчаті хрипи, розсіяні, мінливі за характером і локалізацією. Хрипи зберігаються менш тривало, ніж кашель.
7. При рентгенологічному дослідженні спостерігається посилення легеневого малюнка і розширення коріння легенів, яке виражене навіть в період ремісії.

**ЛІКУВАННЯ** гострого бронхіту зазвичай проводиться в амбулаторних умовах. Однак деякі варіанти хвороби можуть потребувати госпіталізації. Зокрема, показаннями до госпіталізації є:

- Важкі бронхіти бактеріальної етіології, поширені форми захворювання;
- Бронхіти з вираженими проявами інтоксикації;
- Ускладнені варіанти бронхітів – з вираженими проявами мукостаза, порушенням прохідності бронхів, формуванням ателектаз та ін.;
- Бронхіоліти (у дітей у віці до 1 року госпіталізація показана в екстреному порядку в зв'язку з небезпечною розвитку загрожуючого життю стану);
- Важкі варіанти гострого обструктивного бронхіту (особливо рефрактерних до лікування в амбулаторних умовах);
- Рецидивуючі бронхіти (з лікувально-діагностичною

метою);

- Бронхіти, що протікають на тлі важких соматичних захворювань (ураження ЦНС, ІДС, аномалій і вад розвитку органів і систем, хронічних захворювань);
- Госпіталізація може бути показана дітям першого року життя з низькими показниками здоров'я через небезпеку розвитку ускладнень, перш за все пневмонії;
- Показання до госпіталізації можуть мати соціальний характер.

Медикаментозне лікування гострого простого бронхіту у дітей, як правило, включає комплекс лікувальних заходів і складається з етіотропного, патогенетичного та симптоматичного лікування.

Етіотропна терапія призначається з урахуванням того, що в 90-92% випадків причиною гострих бронхітів є вірусна інфекція, тому сучасна стратегія етіотропної терапії полягає в застосуванні специфічної противірусної терапії і мінімізації вживання антибіотиків. Однак широкого поширення противірусна терапія в лікуванні бронхітів у дітей в даний час не отримала. Це пов'язано з тим, що препаратів, які мають специфічну противірусну активність, дозволених до застосування в дитячій практиці, в даний час недостатньо, основною умовою їх ефективності є раннє призначення (з появи перших симптомів захворювання), що не завжди можливо; багато препаратів дають серйозні побічні ефекти (М.С. Савенкова, 2012).

Показаннями до призначення антибактеріальних препаратів при гострому простому бронхіті можуть бути наступними (Ott, 2013; Kuehn, 2013; Smith et al., 2014):

1. Дітям перших 6 місяців життя.
2. Важкий перебіг бронхіту (нейротоксикоз та ін.).
3. Наявність обтяженого преморбідного фону (пологова травма, недоношеність, гіпотрофія та ін.).
4. Наявність активних вогнищ хронічної інфекції (тонзиліт, отит та ін.).
5. Підозра на нашарування бактеріальної інфекції:
  - лихоманка з температурою тіла вище 39°C;
  - млявість, відмова від їжі і пиття;
  - виражені ознаки інтоксикації;
  - поява задишки:
    - до 11 міс – більше 50 подихів у хв;
    - 11 міс-5 років – більше 40 подихів у хв;
    - 6-16 років – більше 28 подихів у хв;
  - асиметрія хрипів;
  - лейкоцитоз, прискорена ШОЕ.

На думку Tackett і Atkins (2012), антибіотики при гострому бронхіті слід призначати при підозрі на коклюш, підвищенні рівня прокальцитоніну і С-реактивного білка, тривалості гострого респіраторного захворювання більше 1 тижня, а також пацієнтам високого ризику, при наявності коморбідних захворювань серця і легенів (хронічна серцева недостатність, астма та ін.).

Отже, системну антибактеріальну терапію слід проводи-



ти тільки за наявності обґрунтованих показань, а також документованих мікоплазмових і хламідійних бронхітів (використовуються макроліди).

В середині 90-х років були проведені два незалежних, багатоцентрових, рандомізованих клінічних випробувань, в яких була порівняна клінічна та бактеріологічна ефективність і безпека таких двох пероральних антибіотиків, як цефуроксим аксетил і амоксицилін/клавуланат, у лікуванні пацієнтів, хворих на гострий бронхіт (Henry et al., 1995). Під спостереженням авторів було 360 пацієнтів з ознаками і симптомами гострого бронхіту, які перебували у 22-х медичних центрах і були рандомізовані для призначення на 10-денне лікування цефуроксимом аксетилом (по 250 мг два рази на день;  $n = 177$ ) або амоксициліном/клавуланатом (по 500 мг три рази щодня;  $n = 183$ ). Результати дослідження показали, що клінічний результат (одужання або поліпшення) був досягнутий у 86% пацієнтів, які отримували цефуроксим аксетил та 83%, котрі отримували амоксицилін/клавуланат ( $P = 0,45$ ). Щодо ерадикації бактеріальних патогенів, позитивний результат лікування був отриманий у 91% і 86% пацієнтів, які отримували цефуроксим аксетил або амоксицилін/клавуланат відповідно ( $P = 0,32$ ). Лікування амоксициліном/клавуланатом було пов'язане зі значно вищою частотою побічних явищ, ніж лікування цефуроксимом аксетилом (39% проти 23%;  $P = 0,001$ ), особливо це стосується діареї і нудоти. Отримані результати показали, що цефуроксим аксетил є таким же ефективним, як і амоксицилін/клавуланат у лікуванні пацієнтів з гострим бронхітом, але при цьому спостерігається менше небажаних шлунково-кишкових явищ, зокрема діарея і нудота (Henry et al., 1995).

У 8 оглядах літератури були представлені результати досліджень, проведених у США, в яких порівнювали ефективність і безпеку застосування цефіксиму з амоксициліном, амоксициліном/клавуланатом, цефаклором, цефалексином і цефуроксимом аксетилом при лікуванні хворих з гострими інфекціями нижніх дихальних шляхів. Результати дослідження показали, що клінічна ефективність (одужання або поліпшення) спостерігалася у 94% пацієнтів, які отримували цефіксим. Частота клінічної ефективності лікування у групах порівняння коливалася від 97% для цефуроксима аксетила і цефаклора до 79% для амоксициліна/клавуланата. Наприкінці лікування загальна частота ерадикації у групі лікування цефіксимом становила 92% і коливалася від 76% (цефаклор) до 98% (цефуроксим аксетил) у групах порівняння (Quintiliani, 1996).

Слід також звернути увагу, що задовільний клінічний результат (одужання або поліпшення) був досягнутий у 88% і 91% пацієнтів, які отримували цефуроксим аксетил або цефіксим відповідно ( $P = 0,36$ ) (Arthur et al., 1996). Щодо ерадикації бактеріальних патогенів, задовільний результат був отриманий у 89% і 91% бактеріологічно оцінених пацієнтів, які отримали цефуроксим аксетил або цефіксим, відповідно ( $P = 0,75$ ). Лікування цефіксимом було пов'язане з

вищою частотою пов'язаних із препаратом шлунково-кишкових явищ, ніж лікування цефуроксимом аксетилом (18% проти 10% відповідно;  $P = 0,01$ ). Ця відмінність, в першу чергу, відображає більш високу частоту діареї, пов'язаної з дією препарату (15% проти 5%;  $P = 0,001$ ). Наведені результати вказували на те, що прийом цефуроксиму два рази на день є настільки ж ефективним, як цефіксим, що приймається один раз на добу при лікуванні гострого бронхіту, і що цефуроксим аксетил менше викликає шлунково-кишкових небажаних явищ, особливо діарею (Arthur et al., 1996).

Нещодавно Llor і Bjerrum (2016) показали, що антибіотики при гострому бронхіті обумовлюють скорочення тривалості кашлю (приблизно за півдня). Проте, при подальшому спостереженні, за даними авторів, немає істотних відмінностей у загальному клінічному стані пацієнтів, які отримували антибіотики, у порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо.

Крім того, діти, яким призначали антибіотик в рамках початкового епізоду гострого бронхіту, мали більше шансів на наступний епізод гострого бронхіту (HR = 1,23, 95% ДІ 1,17-1,30) і призначення антибіотиків у складі другого епізоду (HR = 2,13, 95% ДІ 1,99-2,28) порівняно з дітьми, яким не були призначені як частина першого епізоду (Morgan et al., 2018).

Не дивлячись на те, що принаймні 90% епізодів гострих бронхітів є вірусними, проте недавнє дослідження протягом 1996-2010 рр. показано, що антибіотики призначалися у 71% візитів (Kinkade, Long, 2016; Caballero et al., 2017). Однак проведений авторами огляд літератури вказує на те, що немає суттєвої користі від використання антибіотиків при гострому бронхіті вірусної етіології. Хоча антибіотики зменшували тривалість кашлю на 0,46 дні, зменшувалася захворюваність на 0,64 дні, а обмежена активність зменшувалася на 0,49 дні, не було різниці в клінічному поліпшенні при контролі (Kinkade, Long, 2016). Найбільш поширеними побічними ефектами були нудота, діарея, головний біль, шкірний висип. З огляду на мінімальне поліпшення симптомів, підвищену кількість побічних ефектів і потенційну стійкість до антибіотиків, доцільно обмежити їх використання при гострих бронхітах вірусної етіології (Caballero et al., 2017).

#### **Патогенетична терапія. Основні завдання патогенетичного лікування гострого простого бронхіту:**

- Пригнічення запалення слизової оболонки дихальних шляхів;
- Нормалізація функції секреторного апарату і роботи мукоциліарного транспорту;
- Вплив на кашльовий рефлекс;
- Відновлення бронхіальної прохідності (учунення обструкції бронхів).

**Муколітична терапія.** При гострому простому бронхіті в комплексному лікуванні показані муколітики, які прямо або опосередковано (через збільшення синтезу специфічних ферментів) розчиняють густий бронхіальний секрет,

розщеплюючи молекули глікопротеїнів і мукополісахаридів, що входять до його складу. Муколітики також зменшують адгезивні властивості мокротиння (її здатність прилипати до стінки бронхів). Всі муколітики мають слабо виражений протизапальний ефект. Механізм дії різних груп муколітиків представлений в табл.13.

Таблиця 13

**Мукоактивні препарати і механізм їх дії  
(Е.Л. Амеліна та співавт., 2006; Rogers, 2007)**

Мукоактивні препарати	Механізм дії
Експекторанти	Підвищують об'єм і/або гідратацію секрета. Можуть також викликати кашель (наприклад, гвайфенезин, гіпертонічний сольовий розчин)
Муколітики	Знижують вязкість слизу
	Неферментні («класичні») муколітики розривають дисульфідні зв'язки між глікопротеїдами мокротиння
	Низькомолекулярні сахаридні муколітики взаємодіють з нековалентними зв'язками слизу і можуть осмотично тягнути воду в просвіт дихальних шляхів
	Ферментні (пептидні) муколітики руйнують пептидні зв'язки в молекулі білка, дезоксирибонуклеїнової кислоти або актині
Мукокінетики	Підвищують рух слизу і прискорюють її евакуацію із бронхів
	Агоністи $\beta_2$ -адренорецепторів збільшують повітряний потік, циліарний кліренс, секрецію $Cl^-$ , води і муцину (незначний ефект)
	Мають поверхнево-активні властивості, зменшують виділення слизу епітелієм
Мукорегулятори	Зменшують процес гіперсекреції слизу (наприклад, глюкокортикостероїди, антихолінергічні препарати, макроліди)

Варто окремо зупинитися на застосуванні при гострому бронхіті рослинного препарату Проспан®, який зменшує вязкість мокротиння, полегшує його відходження, має відхаркувальну, протизапальну і протикашльову дію (В.Г. Майданник та співавт., 2003; В.Г. Майданник, 2018).

Як зазначалося вище, одним з найбільш частих симптомів при гострому бронхіті, який погіршує якість життя пацієнтів і може бути причиною значних ускладнень, є кашель. Клінічна ефективність протикашльових засобів визначається механізмом їх специфічної дії. Раціональний вибір засобів для лікування кашлю з урахуванням причини виникнення кашлю, його характеру і особливостей перебігу запального процесу в органах дихання дозволяє ліквідувати кашель або ефективно ним управляти.

Поглиблене вивчення фармакологічних властивостей фітопрепаратів, що застосовуються при лікуванні кашлю, дає підстави виділити серед багатьох представлених в Україні медикаментів, лікарські засоби, одержувані з лікарського плюща (*Hedera helix L.*). Стандартизований екстракт листя плюща в концентрації 5-7,5:1 становить основу препарату Проспан®, що є найбільшою кількістю діючої речовини серед препаратів з плюща, що випускаються іншими виробниками. Препарат випускається у вигляді сиропу і не

містить спирту, цукру і барвників. При виробництві оригінального препарату Проспан® (Engelhard Arzneimittel, Німеччина) для екстракції використовується 30% етанол, який в подальшому випаровується. Препарат поєднує в собі відхаркувальні властивості (секретомоторні, муколітичні, мукокінетичні), протизапальну дію і виражену бронхолітичну активність. Саме в рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях був доведений бронхолітичний ефект препарату (В.Г. Майданник та співавт., 2006; В.Г. Майданник, 2018).

Вивчення ефективності та безпеки Проспану® в клінічних дослідженнях дозволило визначити муколітичну активність препарату, равноефектну синтетичному муколітику амброксол. Препарат пригнічує синтез медіаторів запалення (зокрема оборотно блокує гіалуронідазу і еластазу) і виявляє антиексудативну, ангіопротекторну і протизапальну дію при запальних процесах дихальних шляхів. Важливо, що через 3 години після прийому Проспан® проявляє бронхолітичну дію, аналогічну інгаляції 2 доз селективного  $\beta_2$ -адреномиметика фенотеролу. Проспан® має доведену в численних клінічних дослідженнях протимікробну і протигрибкову дію (В.Г. Майданник та співавт., 2006; В.Г. Майданник, 2018).

Проспан® – це один з небагатьох фітопрепаратів, який має значну доказову базу і вивчений на клітинно-молекулярному рівнях. У дослідженнях на ізольованих клітинах епітелію легенів, за допомогою флуоресцентної кореляційної спектроскопії, було доведено, що  $\alpha$ -гедерін, компонент сухого екстракту з листя плюща, що міститься в сиропі від кашлю Проспан® перешкоджає занурення і руйнування  $\beta_2$ -адренорецепторів. В результаті цього збільшується площа активних рецепторів на поверхні клітини і чутливість її до адреналіну. Це призводить до зменшення концентрації внутрішньоклітинного  $[Ca^{2+}]$  в м'язах бронхів та до розслаблення бронхів (Wolf et al., 2011). При стимуляції  $\beta_2$ -адренорецепторів катехоламинами (адреналіном) збільшується продукція сурфактанту, активізується мукоциліарний кліренс і, що важливо, розслабляються гладкі м'язи бронхів. Одночасно з цим процесом внаслідок стимулювання  $\beta_2$ -активності, епітеліальні альвеолярні клітини легенів II типу продукують більшу кількість сурфактанту, отже, зменшується вязкість слизу і полегшується відходження мокроти при кашлі (Wolf et al., 2011).

$\alpha$ -Гедерін – діюча речовина екстракту плюща, активує неферментативні антиоксидантні захисні механізми печінки і пригнічує системи P450 і його ізоензимів, що сприяє розвитку гепатопротекторного дії Проспану® (В.Г. Майданник та співавт., 2006; В.Г. Майданник, 2018).

У 100 мл (сироп від кашлю Проспан®) міститься фармакологічно активної складової частини 700 мг сухого екстракту листя плюща (5-7,5: 1). Дітям старше 12 років рекомендується призначати Проспан® 3 рази в день по 5-7,5 мл, дітям у віці 6-12 років - 3 рази на день по 5 мл і дітям у віці 0-5 років Проспан® призначають 3 рази на день по 2,5 мл

сиропу.

Ефективність препарату доведена у багатьох клінічних дослідженнях, становить 95-96,3% і за багатьма показниками перевищує сучасні синтетичні муколітики (В.Г. Майданник та співавт., 2003; Fazio et al., 2009). Більш ефективну дію Проспан® має на позитивний вплив на показники зовнішнього дихання, менша тривалість лікування, значну широту терапевтичної дії, можливість призначення немовлятам і висока комплаєнтність.

Показано, що у дітей, хворих на гострий простий бронхіт, при лікуванні препаратами Умкалор і Проспан® починаючи з 3-го дня спостереження поліпшується загальний стан, знижується температура тіла, зменшується інтенсивність кашлю, який набуває ознак продуктивного. При цьому кашель повністю зникав на 7-10-й день від початку лікування, тоді як серед дітей, які отримували базисну терапію, кашель залишався у 50% хворих до кінця 2-го тижня, незважаючи на лікування. Відношення шансів (ВШ) одужання у дітей, хворих на гострий простий бронхіт, які отримували Умкалор і Проспан®, на 10-й день лікування склав 2,35 (95% ДІ 0,75-7,39), що свідчить про більш високу ймовірність їх одужання, ніж дітей, які отримували базисну терапію, оскільки показник ВШ в цій групі склав 0,42 (95% ДІ 0,14-1,33) (В.Г. Майданник, С.Ю. Свойкіна, 2009).

Тривалість лікування залежить від характеру і ступеня тяжкості клінічної картини захворювання. Як правило, при гострому простому бронхіті у дітей тривалість лікування Проспаном® становить 5-10 днів. Для досягнення стабільного терапевтичного ефекту рекомендують продовжити терапію ще 2-3 доби після поліпшення стану пацієнта.

Таким чином, проведені спостереження показали, що Проспан® є ефективним натуральним лікарським препаратом в терапії кашлю у дітей з гострими бронхітами. Досвід застосування Проспану® дає підставу позитивно оцінити його значення в комплексному лікуванні дітей, хворих на гострий бронхіт (О.В. Зайцева і співавт., 2006). Проспан® має не тільки високу терапевтичну ефективність, але і безпеку. Небажаних ефектів при прийомі Проспану® в проведених дослідженнях не відмічено. Позитивний результат лікування був підтверджений клінічними і лабораторними тестами. Препарат має зручну розфасовку, хороші органолептичні властивості (приємний смак) і може застосовуватися не тільки в стаціонарі, але і в домашніх умовах. Проспан® може бути рекомендований для лікування дітей, хворих на гострий бронхіт, що супроводжується кашлем (О.В. Зайцева і співавт., 2006). Важливо, що наявні в літературі дані свідчать про високий рівень доказовості Проспану® при гострих бронхітах [В] (Cwientzek et al., 2011).

Симптоматична терапія при гострому простому бронхіті включає, перш за все, призначення жарознижуючих лікарських засобів, а також засобів, що зменшують секрецію слизової оболонки носа, теплових процедур, фізіолікування. При вірусних інфекціях не рекомендоване використання ацетилсаліцилової кислоти, особливо у дітей раннього

віку, в зв'язку з доведеною можливістю розвитку синдрому Рея при її застосуванні (В.Г. Майданник, 2005).

При лікуванні обструктивних бронхітів слід враховувати причини їх розвитку, ступінь вираженості обструкції і вік дитини. Лікування слід проводити на тлі дотримання постільного режиму і спеціальної дієти з виключенням потенційно алергенних продуктів. Лікування обструктивних форм бронхітів у зв'язку з відсутністю етіотропних засобів патогенетичне і симптоматичне.

Програма лікування обструктивного бронхіту повинна включати в себе бронхолітики – препарати, дія яких спрямована на ліквідацію бронхоспазму і відновлення прохідності бронхів (І.Д. Сорока, 2006).

Для зняття обструкції застосовують бронходилататори, однак якщо вона виражена незначно, їх введення необов'язково. Слід надавати перевагу симпатоміметикам у формі аерозолів. З цією метою можуть використовуватися швидкодіючі  $\beta_2$ -агоністи, холінолітики та комбіновані лікарські засоби (беродуал - фенотерол + ипратропиума бромід).

При гострому обструктивному бронхіті неалергічної природи перевагу віддають комбінованому аерозольному препарату беродуал (І.Д. Сорока, 2006). Беродуал ефективно впливає на адренергічні і холінергічні механізми обструкції, дає протинабряковий і протикашльовий ефект.

Оптимальним способом введення інгаляційних бронходилататорів є небулайзер. У небулайзера розчин бронходилататора перетворюється в «туманну хмарку», яка подається разом з повітрям або киснем через лицьову маску або мундштук. У цьому випадку здійснюється більш глибоке проникнення бронходилататора в бронхи, і немає необхідності синхронізації дихання з подачею препарату, що особливо важливо для дітей.

При неефективності проведеної терапії інгаляційними бронходилататорами проводиться титрування 2,4% амінофилліна (1 мл – 24 мг лікарського засобу) з розрахунку 4-6 мг/кг зі швидкістю не більше 0,5 мг/кг/год. Однак застосування препаратів еуфіліну для лікування гострого обструктивного бронхіту небажано через можливість розвитку побічних ефектів. Еуфілін (4-5 мг/кг на прийом, 15-20 мг/кг/добу) менш ефективний і викликає в 50% випадків побічні ефекти.

При неефективності симпатоміметиків введення глюкокортикостероїдів (ГКС) виправдано через їх протизапальну дію. Про настання ефекту ГКС судять по зниженню частоти дихання на 15-20 в хвилину, зменшення втягнення міжреберних просторів, зниження інтенсивності експіраторних шумів.

Дані мета-аналізів свідчать, що  $\beta$ -агоністи в інгаляціях мають досить високу доказовість у хворих з wheezing-диханням [В] (Smucny et al., 2004). Слід зазначити, що високу доказовість мають епізодичні інгаляції високих доз ГКС [В] (McKean, Ducharme, 2000).

Основні підходи до лікування гострого бронхіоліту у дітей, які розглядаються в рекомендаціях Американської

академії педіатрів (American Academy of Pediatrics, AAP) і Шотландської міжколегіальної мережі обміну рекомендаціями (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN), наведені в табл. 14.

Таблиця 14

**Лікування бронхіоліту у дітей згідно рекомендацій AAP і SIGN**

Підходи до лікування	AAP рекомендовано	SIGN рекомендовано
Інгаляції альбутеролу (сальбутамолу)	Ні Тест з альбутеролом може бути проведений. Препарат має призначатися тільки тоді, коли є клінічні докази його ефективності	Ні
Інгаляції адреналіну	Ні	Ні
Іпратропія бромід	Ні	Ні
Системні кортикостероїди	Ні	Ні
Інгаляції кортикостероїдів	Ні	Ні
Інгаляції рибавіріну	Не для повсякденного застосування. Може використовуватися для лікування дітей з високим ризиком тяжкого перебігу хвороби	Ні
Антибіотики	Ні	Ні
Кисень	Так (насиченість O <sub>2</sub> < 90%)	Так (насиченість O <sub>2</sub> < 92%)
Дихальна фізіотерапія	Ні	Ні
Назальна аспірація	Так	Так
Вживання рідини	Так (У випадку утрудненого годування)	Так (У випадку утрудненого годування)

Основна лікувальна тактика при бронхіоліті спрямована на підтримку нормальної оксигенації, адекватного водно-сольового балансу, а також на поліпшення функції зовнішнього дихання (Rakshi et al., 1994; Viswanathan et al., 2003).

Оксигенотерапія проводиться при показниках SpO<sub>2</sub> крові нижче 92-90%, зволожений киснем інтаразально або через маску (SIGN, 2006; Anil et al., 2010). У разі тяжкого перебігу бронхіоліту, наявності ознак вираженої гіпоксії, епізодів апное доцільно використовувати CPAP-терапію (Continuous Positive Airway Pressure) (Martinon-Torres et al., 2006).

**Регідратаційна терапія.** Прояви дегідратації при бронхіоліті помірні і пов'язані як зі зменшенням споживання рідини, так і зі збільшенням її втрат при гіпертермії і тахіпное. Тому обсяг регідратаційної терапії при бронхіоліті визначається рівнем лихоманки і вираженістю тахіпное (Schweich et al., 1992). Метою даної терапії є відновлення дефіциту рідини і підтримання електролітного балансу. Перевага віддається пероральній регідратації. Обсяг ріди-

ни збільшують в 1,5-2 рази в порівнянні з добовою потребою відповідно до віку дитини.

Інфузійна терапія проводиться при зниженні споживання рідини за 24 години <50% від звичайного або неможливості проведення пероральної регідратації (SIGN, 2006; AAP, 2006). При проведенні інфузійної терапії слід пам'ятати, що надмірна регідратація при бронхіоліті може сприяти формуванню інтерстиціального набряку легенів, особливо в умовах гіперпродукції антидіуретичного гормону (Rivers et al., 1981).

Для поліпшення носового дихання показана санація носоглотки сольовими розчинами і електроаспіратором [D] (SIGN, 2006; AAP, 2006). Ефект від місцевих судинозвужувальних засобів у дітей перших місяців життя не доведений (AAP, 2006).

**Етіотропне лікування.** За даними Cooper et al. (2003) етіотропного лікування гострого бронхіоліту з доказовою ефективністю не існує. Єдиним препаратом для етіотропного лікування РС-вірусної інфекції є рибавірин. Дослідження показали, що рибавірин пригнічує реплікацію РС-вірусу *in vitro*, але *in vivo* його ефективність не доведена [A] (Randolph et al., 1996). Згідно з рекомендаціями AAP рибавірин може застосовуватися у дітей з високим ризиком ускладнень, зумовлених супутніми захворюваннями (хронічні захворювання легенів, вроджені вади серця, недоношені діти, діти з імунодефіцитними станами та онкологічними захворюваннями), при важкому перебігу захворювання, а також у дітей, які потребують ШВЛ. Крім того, рибавірин показаний пацієнтам з підвищеним ризиком прогресивного погіршення перебігу бронхіоліту: вік менше 6 тижнів, вроджені вади розвитку, хвороби центральної нервової системи і метаболічні розлади (AAP, 2006).

За статистичними даними антибактеріальна терапія призначається 34-99% дітям з гострим бронхіолітом (Kabir et al., 2009). При цьому аналіз результатів проведених досліджень показав, що застосування антибактеріальних препаратів у дітей з гострим бронхіолітом не має позитивного впливу на динаміку клінічних симптомів захворювання і не зменшують тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі (Kabir et al., 2009 року; Kneyber et al., 2008; Mazumder et al., 2009). Застосування антибіотиків в комплексному лікуванні гострого бронхіоліту у дітей доцільно в разі наявності у них ознак бактеріальної інфекції [B] (SIGN, 2006; AAP, 2006). Крім того, антибактеріальна терапія може проводитися у дітей перших 6-ти місяців життя, а також у дітей з важким перебігом захворювання і при наявності преморбідних станів (родова травма, гіпотрофія, недоношеність і ін.) (Tatochenko et al., 2010).

**Бронходилататори.** Ефективність застосування бронходилататорів у дітей з гострим бронхіолітом не доведена (Grewal et al., 2009).

**β<sub>2</sub>-агоністи (β<sub>2</sub>-адреноміметики).** Мета-аналіз 9 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень показав відсутність клінічного ефекту і скорочення термінів госпіта-

лізації при використанні  $\beta$ 2-агоністів у дітей з бронхіолітом (Chowdhury et al., 1995; Klassen et al., 1991). Тому не рекомендується використовувати  $\beta$ 2-агоністи для лікування гострого бронхіоліту у дітей [B] (SIGN, 2006; AAP, 2006).

У рекомендаціях AAP відзначається, що салбутамол (альбутерол) може бути застосований для лікування дітей, хворих на бронхіоліт, після проведення діагностичного тесту (AAP, 2006). В такому випадку, в якості стартової терапії, як правило, призначається салбутамол у дозі 0,15 мг/кг на прийом 3-4 рази на день (у віці до 1 року – не більше 1,25 мг на інгаляцію). Подальше використання препарату може бути продовжено тільки за наявності чіткої позитивної динаміки клінічних симптомів. При відсутності ефекту після застосування декількох доз салбутамолу бронхолітична терапія повинна бути припинена (AAP, 2006).

**Антихолінергічні препарати.** У двох неконтрольованих дослідженнях було показано, що використання іпратропія бромід не впливає на поліпшення клінічного стану пацієнтів з гострим бронхіолітом (Chowdhury et al., 1995; Goh et al., 1997). Тому ні рекомендації AAP, ні рекомендації SING не містять рекомендацій щодо використання іпратропія броміду з метою терапії гострого бронхіоліту у дітей (SIGN, 2006; AAP, 2006).

**Адреналін.** У мета-аналізі 14 рандомізованих контрольованих досліджень було показано відсутність клінічного ефекту і скорочення тривалості госпіталізації у дітей на тлі використання інгаляційних форм адреналіну (епінефрину) (Goebel et al., 2000; Hartling et al., 2003; Wainwright et al., 2003). Тому не рекомендується застосовувати адреналін для лікування гострого бронхіоліту у дітей [A] (SIGN, 2006; AAP, 2006).

**Муколітичні препарати.** Показано відсутність позитивного терапевтичного ефекту на фоні застосування даних препаратів (поліпшення клінічного стану пацієнтів, скорочення тривалості оксигенотерапії і терміну перебування в стаціонарі) (Wainwright et al., 2003; Nasr et al., 2001).

**Глюкокортикостероїди (ГКС).** Згідно з рекомендаціями AAP і SING, інгаляційні та/або системні глюкокортикостероїди недоцільно використовувати для лікування неускладненого бронхіоліту у дітей [A] (Möller et al., 1995; Luo et al., 2010). Показанням до застосування ГКС при бронхіоліті є виражена дихальна недостатність II-III ступеня.

**Гіпертонічний сольовий розчин (3% NaCl).** Доведено, що небулайзерна терапія гіпертонічним сольовим розчином ефективна при лікуванні дітей, хворих на гострий бронхіоліт. Вважається, що 3% NaCl шляхом осмотичної дії сприяє зменшенню набряку підслизової пластинки і адвентиції бронхіол, зниження гіперсекреції слизового секрету. Кокранівський огляд показав, що використання сольового розчину в комплексному лікуванні даного захворювання сприяє скороченню тривалості госпіталізації і зниженню рівня клінічних показників у дітей, хворих на бронхіоліт (Grewal et al., 2009 року; Mandelberg et al., 2003). Також були отримані дані, що свідчать про ефективність застосування

3% NaCl в комбінації з адреналіном для лікування дітей з бронхіолітом, в порівнянні з хворими, які отримували 0,9% NaCl + адреналін ( $p < 0,001$ ) (Sarrell et al., 2002).

**ГОСТРИЙ ТОНЗИЛОФАРИНГІТ** – гостре інфекційне запалення слизової оболонки піднебінних мигдаликів та глотки зазвичай в результаті бактеріальної (стрептококової та ін.) або вірусної інфекції.

В даний час в практичній охороні здоров'я існує різночитання з МКБ 10-го перегляду. Відповідно до неї виділяють стрептококовий тонзилофарингіт і таке виділення не випадково. Воно пов'язане з переважним при тонзиліті як етіологічного агента  $\beta$ -гемолітичним стрептококом групи А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА). Однак у вітчизняній літературі для позначення цього захворювання тривалий час використовують термін «ангіна», що означає гостре інфекційне захворювання з місцевими змінами в піднебінних мигдаликах. В даний час пропонують відмовитися від цього терміну, оскільки класифікація, яка оснований на фарингоскопічній картині не корелює як з етіологією, так і терапевтичною тактикою (Д.П. Поляков та співавт., 2016; Pichichero, Casey, 2003).

У всьому світі щорічно стрептококи групи А (GAS) є причиною виникнення інфекції у 700 млн людей, з яких у 500 тис. захворювання закінчується летально (Carapetis, Steer, 2005). Переважна більшість випадків гострого тонзилофарингіту (40-80%) має вірусне походження (респіраторні і ентеровіруси, вірус Епштейна-Барр) і тому не вимагає призначення будь-якої етіотропної терапії. Серед бактеріальних збудників найважливіше значення має  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А (БГСА). З цим збудником пов'язано від 5 до 15% випадків гострих тонзилофарингітів у дорослій популяції і 20-30% – у дітей (М.М. Полунін та співавт., 2012; Pichichero et al., 1998; Ralph, Carapetis, 2013; Oliver et al., 2018).

Необхідно також відзначити, що імовірність БГСА-тонзилофарингіту у віці до 2 років мінімальна (3%). Найбільша поширеність гострого стрептококового тонзилофарингіта має місце у дітей до 3-річного віку і піком в підлітковому віці. У людей старше 45 років вірогідність стрептококової етіології знову ж стає мінімальною (Ralph, Carapetis, 2013).

**Етіологія і патогенез.** Серед бактеріальних збудників гострого тонзилофарингіту найбільше значення має БГСА (в 15-30% випадків). Набагато рідше гострий тонзилофарингіт викликають стрептококи групи С і G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, анаероби і спірохети (ангіна Симановського-Плаута-Венсана), вкрай рідко – мікоплазми і хламідії. Плівчастий тонзиліт характерний для патології, обумовлений *Corynebacterium diphtheria* (дифтерії).

Причиною вірусного гострого тонзилофарингіту можуть бути аденовіруси, риновіруси, коронавіруси, віруси грипу і парагрипу, віруси Епштейна - Барра, віруси Коксакі А та ін.

Відрізнити вірусний тонзилофарингіт від бактеріального

тільки за даними фізикального дослідження важко, тому для діагностики важливе значення мають експрес-методи виявлення антигену БГСА і бактеріологічне дослідження.

У незначній кількості дітей (0,3-3%) нелікований GAS-фарингіт може викликати гостру ревматичну лихоманку та її наслідки, зокрема ревматичну хворобу серця (Ralph, Carapetis, 2013).

Патогенез при стрептококовій інфекції представлений декількома послідовними реакціями, в тому числі системною запальною відповіддю. Воротами інфекції, як правило, є слизова ротоглотки. Для розмноження мікроорганізму необхідно, щоб він прикріпився до епітелію і зв'язався з його рецептором (Henningham et al., 2012; Walker et al., 2014 року). Розмноження БГСА в ротоглотці і його подальше просування по лімфатичних судинах відбувається за участю макрофагальної системи. Макрофаги, що вистилають ендотелій судин і фіксовані в стінці кровоносних капілярів, виступають назустріч току крові, звідки вони вилловлюють патогенні мікроорганізми. Макрофагальні функції блокуються стрептококом, антитілоутворення ще не настає, тому стрептококи на ранніх етапах хвороби безперешкодно розмножуються, виділяють і накопичують велику кількість факторів агресії. Останні, з одного боку, мають потужні антифагоцитарні властивості (наприклад, M-протеїн), а з іншого – сприяють пошкодженню тканин (Henningham et al., 2012; Walker et al., 2014 року).

Фаза токсемії при стрептококовій інфекції пов'язана з надходженням в кров різноманітних екзогенних і ендеогенних пірогенів. Як екзогенні пірогенами виступають багато факторів агресії збудника (пептидоглікан, еритрогенний токсин). При попаданні в організм стрептокока мобільні фагоцити швидко переходять із спокійного в збуджений стан і виділяють в кров термостабільні (ендогенні) пірогени білкової природи. До цього процесу підключаються фіброласти, В-лімфоцити, натуральні кілери і макрофаги, розташовані в селезінці, печінці, легенях і інших тканинах. В процесі запалення утворюються метаболіти арахідонової кислоти (простагландини, лейкотрієни) і прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерлейкіни-1, -6, -8). За участю цитокінів в запальний процес в ротоглотці залучаються нові клітини, які, в свою чергу, вивільняють прозапальні речовини, що сприяє подальшому розвитку запалення (Henningham et al., 2012; Walker et al., 2014 року).

Ексудативно-деструктивне запалення, яке характерне для стрептококових інфекцій, виникає в судинному руслі і навколо нього. Щоб виникла запальна реакція, необхідна активація трьох основних учасників процесу – плазми, нейтрофілів (тому що саме вони обумовлюють формування клітинної інфільтрації) і ендотелію.

Алергічний компонент запалення – ще одна особливість стрептококової інфекції. Алергія може виникати з перших днів захворювання. Але найбільш вираженою вона буває на 2-3-му тижні хвороби. Алергія виникає в результаті впливу різних алергенів – термостабільної фракції еритроген-

них токсинів, продуктів розпаду стрептокока і тканин організму. У відповідь на дію алергену в кров із стовбурових клітин надходить гістамін, а також інші біологічно активні речовини, які беруть участь в підвищенні проникності капілярів (Henningham et al., 2012; Walker et al., 2014 року).

**Критерії діагностики.** Стрептококовий тонзилофарингіт по клінічній картині важко відрізнити від вірусного, його інкубаційний період становить 2-4 дні. Для нього більш характерний гострий початок з підвищенням температури до 38,5-39°C, ознобом, нездужанням, головним болем, болем у горлі, артралгіями і міалгіями, блювотою, болями в животі, гіперемією мигдаликів, піднебінних дужок, задньої стінки глотки, їх набряком, гнійним детритом, пухкими нальотами. Більш виражене збільшення лімфовузлів біля кута нижньої щелепи, лейкоцитоз ( $9-12 \times 10^9/\text{л}$ ) із зсувом формули вліво, прискорення ШОЕ (інколи до 40-50 мм/год), підвищення рівня С-реактивного білка (СРВ) – характерні ознаки стрептококової ангіни (С.Я. Косяков та співавт., 2015).

Діагноз інфекції, викликаній БГСА, слід підтверджувати даними посіву мазка із зіву і/або визначенням рівня АСЛ-О в крові. За відсутності можливості проведення цих тестів діагноз ставиться при наявності зазначених вище ознак (особливо у дітей старше 5 років, навесні).

Для вірусного тонзиліту найбільш типові кашель, риніт, охриплість голосу, кон'юнктивіт, стоматит. При тонзиліті вірусної етіології зустрічаються і зазначені вище зміни мигдаликів (в т.ч. випіт). Для ентеровірусного тонзиліту характерна поява дрібних пухирців на дужках (герпангіна). Нерідко у дітей з картиною вірусного тонзиліту (з виділенням вірусу і відсутністю швидкого ефекту від антибактеріальної терапії) висівається БГСА. У цих випадках доречно думати про змішані інфекції.

Тонзиліт, що супроводжується висипом, характерний для скарлатини. При дифтерії зіву наліт щільний, з мигдаликів важко знімається, залишаючи поверхню, що кровоточить. При інфекційному мононуклеозі спостерігається лімфаденопатія, часто – гепатоспленомегалія, характерні клітини (атипові мононуклеари) в мазку крові. При анаеробній ангіні Симановського-Плаута-Венсана на поверхні мигдаликів утворюються некротичні виразки, частіше односторонні, іноді поширюються на піднебіння і слизову оболонку рота (С.Я. Косяков та співавт., 2015).

Ускладнення стрептококкового тонзиліту: шийний гнійний лімфаденіт; паратонзиллярний абсцес (на 4-6-й день хвороби); гломерулонефрит (на 8-10-й день хвороби); ревматична лихоманка (на 2-3-му тижні від початку захворювання) (С.Я. Косяков та співавт., 2015).

Слабкість, субфебрилітет, артралгії, прискорена ШОЕ після закінчення ангіни при підвищенні титрів АСЛ-О можуть свідчити про дебют гострої ревматичної лихоманки. У 30% випадків гостра ревматична лихоманка виникає після стертою форми стрептококового тонзиліту.

Для оцінки ризику і діагностики БГСА-тонзиліту викорис-

товують шкалу Mclsaac et al. (1998). Згідно з вказаною шкалою, оцінка 0 або негативні значення показників вказують на ризик розвитку БГСА-тонзиліту від 1 до 2,5%, 1 бал – пов'язаний з ризиком від 5 до 10%, 2 бали – пов'язані з ризиком від 11 до 17%, 3 бали – пов'язані з ризиком від 28 до 35%, і 4 або більше балів пов'язані з ризиком від 51 до 53% (табл.15) (Mclsaac et al., 1998).

Таблиця 15

**Шкала МакАйзека для оцінки ризику і діагностики БГСА-тонзиліту (Mclsaac et al., 1998)**

Критерій	Оцінка, бали
Лихоманка $\geq 38^\circ$	1
Відсутність кашлю	1
Збільшення і болючість підщелепних лімфовузлів	1
Набряк мигдаликів і наявність ексудату	1
<b>Вік:</b>	
менше 15 років	1
15 – 45 років	0
старше 45 років	-1

Диференційно-діагностичні критерії стрептококової інфекції групи А (GAS) і вірусного фарингіту представлені в табл.16.

Таблиця 16

**Диференційні особливості стрептококової інфекції групи А (GAS) і вірусного фарингіту (Langlois, Andreae, 2011)**

Дані, що вказують на GAS-інфекцію	Дані, що вказують на вірусний фарингіт
Біль в горлі	Кашель
Дисфагія	Нежить
Лихоманка	Хриплий голос
Головний біль	Діарея
Біль в животі, нудота, блювота	
Петехії на м'якому піднебінні	Стоматит
Передній шийний лімфаденіт	Кон'юнктивіт
Скарлатино-подібна висипка	

**Лікування.** Системна антибактеріальна терапія проводиться тільки при тонзилофарингіті бактеріальної етіології, оскільки вона обов'язкова як засіб профілактики гострої ревматичної лихоманки. Вона може бути розпочата до отримання даних посіву і скасована в разі його негативного результату. При більш пізньому призначенні терапії після виявлення БГСА на 4-7-й день хвороби ризик пізніх ускладнень (гостра ревматична лихоманка) підвищується незначно. Метою антибактеріальної терапії є, крім швидкого зняття симптомів, ерадикація БГСА, що підтверджується посівом через 1 місяць від початку лікування. БГСА відрізняється високою чутливістю до пеніцилінів і цефалоспоринів.  $\beta$ -лактами залишаються єдиним класом антибіотиків, до яких у БГСА не розвинулася резистентність.

Основною проблемою є резистентність до макролідів, яка становить в різних регіонах 13-17%, при цьому поширення отримав М-фенотип резистентності, що характеризується стійкістю до макролідів і чутливістю до ліноксамідів (лінкоміцину і кліндаміцину).

Рекомендовані препарати та схеми прийому представлені в табл. 17. Для ерадикації БГСА необхідний 10-денний курс терапії пеніцилінами та деякими цефалоспоринами, крім 5-денного призначення деяких цефалоспоринів (цефуроксим аксетил та ін.) та азитроміцину.

Таблиця 17

**Антибактеріальні препарати вибору при гострому тонзилофарингіті у дітей (Gerber et al., 2009)**

Препарати	Дози	Шлях введення	Тривалість
Пеніцилін V (феноксиметил-пеницилін)	Діти масою $\leq 27$ кг по 250 мг 2-3 рази на добу; діти масою $>27$ кг, підлітки і дорослі по 500 мг 2-3 рази на добу	Пероральний	10 днів
	або		
Амоксицилін	50 мг/кг одноразово на добу (макс.1 г)	Пероральний	10 днів
	або		
Бензилпеницилін G	600 000 ОД пацієнтам $\leq 27$ кг; 1 200 000 ОД пацієнтам $>27$ кг	Внутрішньом'язевий	Одноразово
Цефалоспорини (цефалексин, цефадроксил)	Різні	Пероральний	10 днів
	<b>При алергії на пеніцилін і цефалоспорини</b>		
Кліндаміцин	20 мг/кг на добу в 3 прийоми (макс.1.8 г/добу)	Пероральний	10 днів
Азитроміцин	12 мг/кг одноразово (макс. 500 мг)	Пероральний	5 днів
Кларитроміцин	15 мг/кг на добу в 2 прийоми (макс. 250 мг 2 рази на добу)	Пероральний	10 днів

В останні роки активно обговорюється поняття внутрішньоклітинної локалізації типових збудників і формування біоплівки, що є основою рецидивного перебігу та хронізації інфекцій верхніх дихальних шляхів. Так, в 2001 р. були опубліковані об'єднані дані двох рандомізованих простих сліпих багатоцентрових досліджень ефективності застосування пеніциліну (феноксиметил-пенициліну або пеніциліну) в рекомендованих дозах при лікуванні БГСА-тонзилофарингіту у дітей. Виявилось, що, незважаючи на 100% чутливість піогенного стрептокока до пеніциліну *in vitro*, мікробіологічна неефективність (відсутність ерадикації БГСА з носо-

глотки на 10-14-й або 29-31-й день) відзначалася у 35% пацієнтів, які отримували феноксиметилпеніцилін, і у 37% пацієнтів, яких лікували бензилпеніциліном.

Проведені численні дослідження переконливо показали, що рекомендована тривалість антибіотикотерапії гострого тонзилофарингіту, викликаного  $\beta$ -гемолітичними стрептококами групи А (GABHS), при використанні пеніциліну становить переважно 10 днів. Але дотримання 10-денних курсів є не завжди зручним і ефективним. Необхідні більш короткі терапевтичні курси, особливо у дітей молодшого віку (Scholz, 2004). Проведене Scholz (2004) дослідження, яке включало 1952 пацієнти, що отримували цефуроксим аксетил протягом 5 днів і 496 пацієнтів, що отримували пеніцилін V протягом 10 днів ( $n = 1456$  пацієнтів). Через 2-4 дні після закінчення курсу лікування бактеріологічна ерадикація в групі А (діти 1-5 років) і групі В (діти 6-17 років), які отримували цефуроксим аксетил, становила відповідно 90,52% і 89,53% проти 84,13% і 84,20%, які отримували пеніцилін V відповідно ( $P = 0,0172$ ;  $P = 0,0382$ ). При цьому клінічна ефективність становила 98,30% при використанні цефуроксиму аксетилу проти 93,25%, які отримували пеніцилін V ( $P = 0,0017$ ). Таким чином, за даними автора призначення цефуроксиму аксетилу протягом 5 днів було навіть дещо ефективнішим, ніж використання пеніциліну V протягом 10 днів (Scholz, 2004).

Аналогічні результати були отримані іншими дослідниками (Gehanno, Chichie, 1995; Hausen et al., 1995; Adam et al., 2000). Причому цефуроксим аксетил забезпечує зникнення клінічних симптомів і лихоманки протягом 2,5 днів від початку терапії (Gehanno, Chichie, 1995).

Результати лікування цефалоспоринами проти пеніциліну стрептококового тонзилофарингіту групи А (GAS) можуть суттєво відрізнятися між Європою та США. Так, робота Pichichero і Casey (2006), яка включала 47 досліджень і налічувала 11 426 пацієнтів, була включена в мета-аналіз. Для порівняння використовували результати лікування з цефалоспоринами протягом 10 днів порівняно з 10 днями лікування пеніциліном, які були отримані в 10 європейських і 25 американських випробуваннях у дітей. Загальний коефіцієнт відношення шансів (OR) сильніше сприяв ефективності цефалоспоринів у бактеріологічному лікуванні в Європі (OR = 4,27;  $P < 0,00001$ ), ніж у США (OR = 2,70;  $P < 0,00001$ ). Була також досліджена ефективність 4-5-денного лікування цефалоспоринами проти 10-денного лікування пеніциліном. Для дев'яти європейських випробувань показник OR бактеріологічного лікування був значно кращим для цефалоспоринів (OR = 1,30;  $P = 0,03$ ), але не настільки вищим, як у США (OR = 2,41;  $P < 0,00001$ ). Причому показник бактеріологічної ерадикації був більш вираженим у дітей (Pichichero, Casey, 2006).

Недавно Dawson-Hahn et al. (2017) підсумували досвід результатів порівняльної ефективності короткострокових і тривалих курсів пероральних антибіотиків, що застосовувалися в амбулаторних умовах. Автори проаналізували результати 30 оглядів літератури. За їх даними, не було різниці в результатах клінічного лікування дітей, які отримували короткий або тривалий курс антибіотиків для групи GAS (OR 1,03, 95% CI: 0,97-1,11) та пневмонії (RR 0,99, 95% CI: 0,97-1,01). Цей систематичний огляд дозволив підтвердити, що короткострокове призначення антибіотиків є настільки ж ефективними, як і більш тривалі курси для вказаних інфекцій (Dawson-Hahn et al., 2017). Вказані результати були також підтверджені Rojas-Ramírez et al. (2017).

Надзвичайно важливі результати були представлені у кокрейновському огляді van Driel et al. (2016). Автори, у хворих на GAS, оцінили докази щодо порівняльної ефективності різних антибіотиків для: а) полегшення симптомів (біль, лихоманка); б) скорочення тривалості хвороби; с) запобігання рецидиву; г) запобігання ускладнень (гнійні ускладнення, гостра ревматична лихоманка, постстрептококовий гломерулонефрит). В даний огляд автори включили результати 19 випробувань (5839 рандомізованих учасників). Зокрема, в 7 з них порівнювали ефективність пеніциліну з цефалоспоринами, в 6 – порівнювали пеніцилін з макролідами, в 3 – порівнювали пеніцилін з карбацефімом та інші поодинокі дослідження. Однак, вказані результати були отримані в дослідженнях, проведених в країнах з високим рівнем доходу та низьким ризиком розвитку стрептококових ускладнень, а тому існує потреба у дослідженнях у країнах з низьким рівнем доходів, де ризик ускладнень залишається високим (van Driel et al., 2016).

**ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ.** В клінічній практиці у дітей гострі риніти і синусити є одними з найбільш поширених інфекційних захворювань. Як відомо, синуситом називають запалення слизової оболонки навколососових пазух, а оскільки це запалення незмінно супроводжується в тій чи іншій мірі вираженими запальними змінами слизової оболонки порожнини носа, то більш широко для використання рекомендується термін «риносинусит» (РС). Саме тому у 1997 році був запропонований цей термін.

Гострий вірусний риносинусит (ГВРС) визначають як тривалість симптомів ураження носа і синусів менше 10 днів, тоді як гострий поствірусний риносинусит визначають як персистенцію симптомів понад 5 днів або персистенцію симптомів після 10 днів із тривалістю менше 12 тижнів (рис. 4) (Fokkens et al., 2012). Вказана особливість суттєво відрізняє перебіг ГВРС від РС бактеріального походження (Chow et al., 2012; Wald et al., 2013).



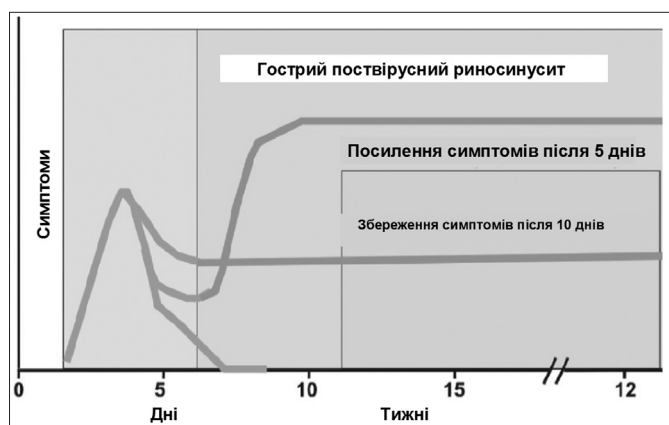


Рис. 4. Схема визначення гострого риносинуситу (Wald et al., 2013)

Істинна епідеміологія ГВРС у дітей точно невідома, оскільки у більшості випадків вірусний РС не діагностується як самостійна хвороба, а розглядається як прояв гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ). Але за деякими оцінками поширеність ГВРС становить понад 14% (Shahid, 2012). Звертає увагу, що у 5-13% хворих з гострими респіраторними інфекціями, перебіг захворювання ускладнюється бактеріальними РС (Brook, 2017).

**Етіологія і патогенез.** Розвиток і перебіг синуситу відбувається в кілька етапів (рис. 5). Рання фаза, як правило, має вірусне походження (в основному риновіруси, аденовіруси, віруси грипу і парагрипу) і триває до 10 днів, а потім у 99% пацієнтів настає повне одужання (Brook, 2013). У невеликій кількості пацієнтів може виникнути вторинний гострий бактеріальний процес, викликаний, як правило, аеробними бактеріями (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*). При цьому, якщо не відбувається одужання, то з плином часу анаеробні бактерії з мікрофлори ротоглотки можуть стати переважаючими (рис. 5) (Brook, 2013). Механізми, за допомогою яких віруси приймають участь у розвитку бактеріального синуситу можуть включати вірусно-бактеріальну синергію, індукцію місцевого запалення, яке може блокувати отвори пазух, а також збільшення прикріплення бактерій до епітеліальних клітин, і порушення місцевого імунного захисту (Brook, 2013).

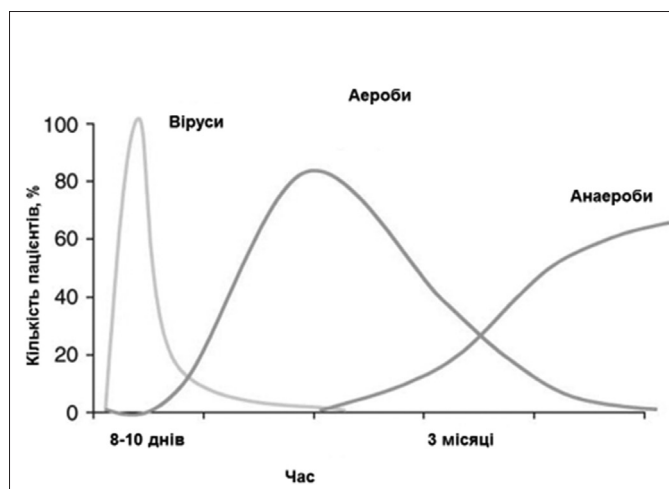


Рис. 5. Хронологія взаємодії вірусів і бактерій у розвитку гострих риносинуситів (Brook, 2013)

Таким чином, ГВРС, як правило, є ускладненням гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ). Зокрема, при ГРВІ навколоносові пазухи ушкоджуються майже в 90% випадків і з однаковою частотою зустрічаються у дітей всіх вікових груп (Wald et al., 2013). В етіології ГВРС у дітей основну роль відіграють риновіруси (18%), аденовіруси (6%), віруси грипу і парагрипу (8%) (Е.Ю. Радциг та співавт., 2014). За узагальненими даними, приблизно в 90-98% їх роль в етіології і патогенезі ГВРС є основною. Крім того, в розвитку гострих РС певне значення має бактеріальна етіологія (у 2-10% хворих). Основними бактеріальними патогенами є *Streptococcus pneumoniae* і бескапсульні форми *Haemophilus influenzae*, рідше – *Moraxella catarrhalis* (Brook, 2013; Wald et al., 2013). Хоча згідно з даними, які були недавно отримані Е.Ю. Радциг та співавт. (2014) вірусний ГРС зустрічається в 8%, а вірусно-бактеріальний – в 26% випадків. У 42% випадків збудник в аспіраті з ГРС не було визначено жодним з використовуваних авторами методів (Е.Ю. Радциг та співавт., 2014).

Досить схематично патогенез ГВРС можна представити наступним чином. Віруси, проникаючи в дихальні шляхи, в першу чергу діють на миготливий епітелій порожнини носа і навколоносових пазух. В результаті чого епітеліальні клітини стають пухкими, втрачають вії, погіршується мукоциліарний кліренс і відбувається скупчення серозного ексудату в просвіті синусів. Також розвивається набряк слизової оболонки. Як наслідок – порушення аерації синусів. Тривалий перебіг такого стану може призводити до бактеріального інфікування навколоносових пазух (Shahid, 2012).

**Клінічні прояви та критерії діагностики.** Зазвичай на тлі одужання від ГРВІ або грипу знову з'являється температурна реакція, нерідко у вигляді гіпертермії  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  (63%), слабкість, погіршується самопочуття, наростають явища інтоксикації, з'являється, особливо часто у дітей раннього віку, реактивний набряк очей і щік, ринорея, рясні серозні виділення з носа. Характерний головний біль або/і біль в області пазух, а також кашель (80%), особливо в нічний час. Якщо відтік утруднений, можуть спостерігатися односторонній зубний біль, відчуття тиску в області очей. Головний біль часто без певної локалізації. Одночасно з'являються закладеність носа та слизові виділення (79%) і в зв'язку з цим – респіраторна гіпоксія (Mirza, Jones, 2006; Shahid, 2012; Noson, Varoody, 2014). Значне набухання слизової оболонки порожнини носа призводить до порушення прохідності слъозоносового каналу та слъозотечі. Слід також зазначити, що в ранньому дитячому віці всі симптоми риносинусита можуть бути виражені слабо. Але необхідно пам'ятати, що ГВРС небезпечні своїми ускладненнями.

Незважаючи на наявність різноманітних клінічних ознак, діагноз ГВРС у дітей нелегкий і потребує ретель-

ного обстеження. Захворювання ГВРС слід підозрювати, коли симптоми ГРВІ не зникають та тривають більше 10 днів. Клінічний діагноз ГВРС у дітей заснований на основних симптомах захворювання, які були вперше представлені European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) в 2012 році (Х.Т. Абдулкеримов та співавт., 2014; Fokkens et al., 2012; Teeters et al., 2013).

Гострий риносинусит у дітей характеризується як запалення носа і навколоносових пазух за раптової появи двох або більше симптомів, які зберігаються <12 тижнів та повністю зникають:

- один з яких повинен бути у вигляді закладеності носа (або утрудненого носового дихання) або безбарвних (світлих) виділень із носа
- спонтанний лицьовий біль (або при натисненні) або головний біль або
- кашель (в денний чи нічний час), а також ендоскопічних ознак:
- слизисто-гнійних виділень переважно в середньому носовому ході і/або
- набряку/слизова обструкція переважно в середньому носовому ході і/або змін при комп'ютерній томографії:
- зміни слизової оболонки в межах остеомаєтального комплексу та/або пазух.

Автори рекомендацій звертають увагу, що у дітей для діагностики ГРС не рекомендується проведення рентгенологічного дослідження, а комп'ютерну томографію застосовують при дуже важкому перебігу захворювання, пацієнтам із порушеннями імунітету та за наявності ознак ускладнень (Fokkens et al., 2012).

**ЛІКУВАННЯ.** Оскільки у переважній більшості випадків ГВРС, як вже вказувалося вище, має вірусне походження, то при його лікуванні виникають певні труднощі. Зокрема, клінічна практика свідчить, що консервативне лікування ГВРС часто пов'язане з призначенням антибіотиків, оскільки причиною захворювання є різноманітні бактерії.

Серед антибактеріальних препаратів, які рекомендуються для застосування при гострих бактеріальних риносинуситах є цефуроксим аксетил. Він є пероральним цефалоспорином II покоління, стабільним до бета-лактамаз, який проникає в синусову тканину в концентраціях, що перевищують значення MIC<sub>90</sub> (мінімальна концентрація лікарського засобу, необхідна для інгібування росту 90% ізоляту конкретного мікроорганізму) для патогенів, що найчастіше асоціюється з даним захворюванням, включаючи *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae* (Pakes et al., 1994). Огляд клінічних даних, які були опубліковані в 18 клінічних дослідженнях, що включали 1516 пацієнтів, було проведено оцінку ефективності цефуроксима аксетилу у лікуванні гострих синуситів і загострень хронічного синуситу (Pakes et al., 1994). У 12 рандомізованих порівняльних

випробуваннях показники задовільних клінічних результатів (одужання або поліпшення) коливалися в межах від 79% до 100%, а бактеріологічна ерадикація становила 84-100% при застосуванні 250 мг цефуроксиму аксетилу два рази на добу.

Крім того, була проведена порівняльна оцінка ефективності даного лікарського засобу з використанням амоксициліну, амоксициліну/клавуланата калію, цефаклору, цефадросила, цефіксима, кларитроміцину і доксицикліну. У цих порівняльних дослідженнях жоден антибіотик не продемонстрував терапевтичних переваг у порівнянні з цефуроксимом аксетилом (Pakes et al., 1994).

Деяко раніше Camacho et al. (1992) спостерігали 317 пацієнтів з клінічними та рентгенологічними даними гострого бактеріального гаймориту, які отримували лікування в дев'яти центрах. Хворі були рандомізовані для отримання 10 днів лікування цефуроксимом аксетилом по 250 мг двічі на день (n = 157) або амоксициліном/клавуланатом по 500 мг тричі на день (n = 160). Задовільні клінічні результати (одужання або поліпшення) були досягнуті у 85% і 82% пацієнтів, які отримували відповідно цефуроксим аксетил або амоксицилін/клавуланат (P = 0,446). Щодо ерадикації бактеріальних патогенів, задовільні результати були отримані у 84% і 87% бактеріологічно оцінюваних пацієнтів, які отримували цефуроксим аксетил або амоксицилін/клавуланат (P = 0,567). Але звертає увагу, що лікування амоксициліном/клавуланатом було пов'язано зі значно вищою частотою пов'язаних побічних ефектів (13% проти 3%; P = 0,001), зокрема діареї (8% проти 1%; P = 0,001) (Camacho et al., 1992).

За даними подвійного сліпого, багаточентрового, рандомізованого клінічного дослідження порівнювали ефективність і переносимість цефуроксима аксетилу і амоксициліну/клавуланата при лікуванні гострого бактеріального верхньощелепного синуситу (Henry et al., 1999). Всього 263 пацієнтам з гострим бактеріальним гайморитом були випадковим чином призначені 10-денне лікування або цефуроксимом аксетилом по 250 мг двічі на день (n = 132) або амоксициліном/клавуланатом по 500/125 мг 3 рази на день (n = 131). Клінічна ефективність лікування, яку визначали як одужання або поліпшення, була еквівалентною у групах спостереження. Однак лікування амоксициліном/клавуланатом було пов'язано зі значно вищою частотою побічних реакцій, ніж лікування цефуроксимом аксетилом (29% проти 17%), що в першу чергу відображає більш високу частоту шлунково-кишкових небажаних подій (23% проти 11%), особливо діареї. Отримані результати показали, що цефуроксим аксетил є настільки ж ефективним, як і амоксицилін/клавуланат при лікуванні гострого синуситу, але викликає менше побічних ефектів шлунково-кишкового тракту (Henry et al., 1999).

Проведені дослідження щодо вірусних риносинуситів свідчать, що в більшості випадків використання антибіоти-

ків неефективне. Тому існує потреба в альтернативному лікуванні ГВРС для полегшення симптомів пацієнтів. Як свідчить клінічний досвід, фітотерапія може стати перспективною альтернативою в лікуванні ГВРС. Саме цьому присвячений огляд наявних мета-аналізів, які націлені на узагальнення клінічних випробувань фітотерапевтичного лікування для ГВРС (Zimmer, 1985; Henneicke-von Zepelin et al., 1999; Barrett et al., 2002; Guo et al., 2006; Brook et al., 2012).

**ГОСТРИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ** представляє собою гостре запалення слизової оболонки повітряносних порожнин середнього вуха.

Значення цього захворювання залежить від того, що в дитячій практиці гострий середній отит становить 15% випадків від загальної кількості хворих оториноларингологічного профілю, які перебувають як на амбулаторному, так і стаціонарному лікуванні. При цьому гострий середній отит може привести до стійкого зниження слуху. Було показано (Ю.В. Мітін, Я.Ю. Гомза, 2000, 2003; Gould, Matz, 2010), що 12% хворих, які перенесли гострий середній отит, надалі страждають сенсоневральною туговухістю. Також середній отит може привести до розвитку отогенних внутрішньочерепних ускладнень (менінгіту, тромбозу мозкових синусів, абсцесу великих півкуль мозку і мозочка) і отогенний сепсису (Gould, Matz, 2010).

**Етіологія і патогенез.** Безпосередньою причиною запального процесу в середньому вусі є різні види патогенної вірусної і бактерійної мікрофлори. Що стосується вірусів, то це, в першу чергу, респіраторні віруси (віруси грипу, парагрипу, аденовірусна інфекція). Найчастіше спочатку виникає вірусне катаральне або геморагічне запалення, до якого потім приєднується бактеріальна флора, і процес стає гнійним. Найчастіші збудники гострого гнійного середнього отиту – це *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* і деякими інші (рис.6 (Mandel et al., 1995)).



Рис. 6. Частота виявлення патогенів при гострому середньому отиті (Mandel et al., 1995)

**Критерії діагностики.** Для постановки діагнозу гострого середнього отиту необхідні наведені нижче ознаки, які мають різну чутливість і специфічність:

*Клінічні ознаки:*

- Біль у вусі (оталгія);
- Почуття закладеності вуха;
- Шум у вусі і можливе зниження слуху;
- Підвищення температура тіла до 38-39°C і вище (зберігається, як правило, до появи перфорації барабанної перетинки);
- Погіршення самопочуття хворого: загальна слабкість, поганий сон і апетит;
- Біль у вусі різко посилюється при натисканні на козелок (гримаса болю);

Гемограма (нейтрофільний лейкоцитоз, зсув формули вліво, значно прискорена ШОЕ);

Отоскопія (гіперемія, випинання барабанної перетинки, оторея).

**Лікування.** При гострому середньому отиті у дитини повинен бути домашній режим, а при високій температурі – постільний. Важкий загальний стан є показанням до госпіталізації. Дієта повинна бути легко засвоюваною, вітамінізованою.

Етіотропне лікування включає призначення антибактеріальних препаратів. Однак частота застосування антибіотиків у дітей, хворих на гострий середній отит значно варіює: від 56% хворих в Нідерландах до 95% пацієнтів у США, Канаді та Австралії (Venekamp et al., 2013).

В даний час досить чітко сформульовані три умови ефективності антибіотиків при гострому середньому отиті: чутливість збудника до антибіотика; концентрація антибіотика в рідині середнього вуха і сироватці крові вище МПК для даного збудника; збереження концентрації в сироватці крові вище МПК протягом 40-50% часу між прийомами препарату, що забезпечує 80-85% ефективності (Klein, 1993; McCarty et al., 1993).

У клінічному керівництві, підготовленому експертами Американської академії педіатрії в 2013 році, підтверджено, що всі діти у віці до 6 місяців незалежно від клінічних проявів гострого середнього отиту повинні отримувати антибіотики (табл. 18). Крім того, призначення антибіотиків вимагають діти старше 6 місяців з ознаками гострого середнього отиту і отореєю або важкими симптомами у вигляді вираженої інтоксикації, стійкої оталгії і гіпертермії вище 39°C тривалістю понад 48 годин (Liberthal et al., 2013).

**Критерії Американської академії педіатрії для призначення лікування гострого середнього отиту (ОСО) (Liberthal et al., 2013)**

Вік	ОСО з отореєю		ОСО без отореї		ОСО з тяжкими симптомами	
	Односторонній	Двосторонній	Односторонній	Двосторонній	Односторонній	Двосторонній
0-6 міс.	Антибіотики	Антибіотики	Антибіотики	Антибіотики	Антибіотики	Антибіотики
6 міс. - 2 роки	Антибіотики	Антибіотики	Антибіотики або спостереження	Антибіотики	Антибіотики	Антибіотики
>2 років	Антибіотики	Антибіотики	Антибіотики або спостереження	Антибіотики або спостереження	Антибіотики	Антибіотики

Для антибактеріальної терапії гострого середнього отиту досить часто призначають цефалоспорини. Крім того, якщо у дитини спостерігається алергія на пеницилін, то при гострому середньому отиті рекомендується призначити цефалоспорини. При цьому автори рекомендують використовувати цефподоксим, цефдинір, цефуроксим або цефтріаксон. Вказані препарати відносно однаково ефективні в відношенні *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*.

У 2013 році був опублікований мета-аналіз оцінки ефективності застосування антибіотиків при гострому середньому отиті у дітей (Venekamp et al., 2013). Одним з показників ефективності автори обрали число хворих, яких необхідно лікувати певним методом протягом певного часу, щоб досягти певного сприятливого ефекту або запобігти певному несприятливому результату у одного хворого (ЧХНЛ). Аналіз проведених 12 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які включали 3317 хворих, показав, що лікування антибіотиками призводило до статистично значимого зниження числа дітей з гострим середнім отитом, у яких відзначалася оталгія на 2-7-у добу захворювання, в порівнянні з групою пацієнтів, які отримували плацебо. Але, так як більшість дітей (82%) одужують спонтанно, то близько 20 дітей повинні бути проліковані, щоб запобігти оталгії у одного хворого, який страждав від болю у вухах на 2-7 добу захворювання. Крім того, лікування антибіотиками призводить до статистично значимого зниження перфорації барабанної перетинки (ЧХНЛ = 33) і розвитку отиту в контралатеральному вусі (ЧХНЛ = 11) (Venekamp et al., 2013). На думку авторів, ці переваги повинні бути зважені проти можливих недоліків: на кожні 14 дітей, які отримували антибіотики, одна дитина мала негативну подію (наприклад, блювання, діарея або висип), що не відбулися б, якби антибіотики не були призначені (Venekamp et al., 2013). Крім того, Venekamp et al. (2013) вважають, що призначення антибіотиків представляється найбільш корисним у дітей у віці до двох років з двостороннім гострим середнім отитом або отитом з отореєю. Для більшості інших дітей з легкою формою захворювання виправданим видається спостереження.

Наведені Gooch et al. (1995) результати показали, що суспензія цефуроксиму ацетилу (по 15 мг/кг двічі на день) була настільки ж ефективною, як і суспензія амоксициліну/клавуланату (по 13,3 мг/кг три рази на день) при лікуванні

гострого середнього отиту з ексудатом. При цьому у цій групі пацієнтів спостерігалось менше шлунково-кишкових небажаних ефектів (16% проти 37% відповідно;  $P < 0,001$ ), особливо діареї (34% проти 12% відповідно;  $P < 0,001$ ).

Необхідно також відзначити, що висока ефективність препарату цефутил у лікуванні гострих середніх отитів пневмококової етіології була доведена в дослідженні Gould і Matz (2010).

Таким чином, оптимальною тривалістю терапії у пацієнтів з гострим середнім отитом є 10-денний курс антибактеріальної терапії, яка відповідає лікуванню стрептококкового фарингитозиліту. У багатьох дослідженнях була проведена стандартна 10-денна антибактеріальна терапія і більш короткий курс для дітей у віці до 2 років (Hoberman et al., 1997; Cohen et al., 1998; Pessey et al., 1999; Cohen et al., 2000; Pichichero et al., 2001; Kozyrskyj et al., 2010). На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що для дітей у віці до 2 років і дітей з тяжкими симптомами рекомендується стандартний 10-денний курс антибіотикотерапії. У теперішній час 7-денний курс перорального антибіотика, здається, однаково ефективний у дітей від 2 до 5 років з легким чи помірним гострим середнім отитом. Для дітей від 6 років і старше з легкими і помірними симптомами адекватним антибактеріальним лікуванням є 5-7-денний курс (Dickson, 2014).

Місцево при неперфоративному отиті (який становить близько 94% всіх випадків захворювання) рекомендують призначити 0,3% розчину ципрофлоксацину з 0,1% дексаметазону (4 краплі двічі на добу протягом 7 днів) або розчином офлоксацину (5 крапель двічі на добу протягом 10 днів), а також 3% борний спирт та інші препарати.

Патогенетична терапія включає в себе призначення судиннозвужуючих крапель в ніс, щоб покращити дренажну функцію слухової труби.

**Профілактика гострих респіраторних вірусних інфекцій як основа попередження позалікарняної пневмонії.** Одним із препаратів, які мають імуностимулюючі та імуномодулюючі ефектами *in vitro* і *in vivo* є Есберітокс (Esberitox®). Препарат містить природний сухий екстракт чотирьох рослинних компонентів – *Baptisia tinctoriae*, *Echinaceae pallidae*, *Echinaceae purpureae*, *Thujae occidentalis*, змішані у встановленій пропорції. Одна таблетка містить: 3,2 мг природного сухого екстракту з коренів *Baptisia tinctoriae*/коренів *Echinaceae pallidae*/коренів

Echinaceae purpureae/трави *Thujae occidentalis*. Таблетка містить тільки зазвичай використовувани наповнювачі: лактозу, сахарозу, магнію стеарат і макрогол (В.Г. Майданник та співавт., 2015).

Таблетки Есберітокс, як рослинний екстракт, містять сукупність компонентів, кожен з яких може бути в різному ступені залучений в фармакодинамічні ефекти препарату. Коріння і трава ехінацеї містять ефірну олію, смоли, фітостерини, вуглеводи, ізобутиламід тощо. У рослині виявлено 7 груп біологічно активних речовин: полісахариди, флавоноїди, похідні кофеїнової кислоти, есенціальні ліпіди, алкіламіди, вітаміни і мікроелементи.

Активні компоненти ехінацеї індукують неспецифічну імунну відповідь – головним чином хемотаксис гранулоцитів і активацію фагоцитозу, чим пояснюється бактеріостатичний (пригнічує ріст стафілококів, стрептококів, кишкової палички та ін.), а також бактеріцидний і противірусний ефекти, особливо щодо респіраторних вірусів і герпесу (В.Г. Майданник та співавт., 2015).

Відомо, що туя (*Thuja occidentalis*) містить до 0,12% ефірної олії, флавоноїди групи флаван-3-олу, дубильні речовини, велику кількість смоли, туїн, пилен, пінін, сліди сапонінів, флавоноїди, аромадендрин і токсифолін, пініпкрін. Крім того, туя має виражену імуностимулюючу дію – активує фагоцитоз, посилюють утворення Т-клітин, збільшують синтез інтерлейкіну-2, прискорюють диференціювання В-лімфоцитів. Ефірна олія туї має виражену бактеріостатичну, фунгістатичну дію і противірусну активність (В.Г. Майданник та співавт., 2015).

Екстракт з коренів баптїзії (*Baptisia tinctoriae*) головним чином впливає на гуморальний імунітет – прискорює проліферацію і диференціацію В-лімфоцитів в плазматичні клітини і антитілоутворення М і G класів. Було також показано, що імуномодулюючий ефект активних компонентів препарату, зокрема *Baptisia tinctoriae* пов'язаний з полісахаридами і глікопротеїнами, які підвищують фагоцитарний індекс. У проведених дослідженнях було показано хороший імуностимулюючий ефект *Baptisia tinctoria* і *Thujae occidentalis*, які сприяють підвищенню активності макрофагів як *in vitro*, так і *in vivo*, збільшенню антитілоутворення шляхом підвищення мітогенної активності і проліферації клітин селезінки, збільшенню продукції окису азоту альвеолярними макрофагами, активності CD4 (Т-хелперів), а також продукції цитокінів IL-1, IL-2, альфа- і гамма-інтерферону у експериментальних тварин (В.Г. Майданник та співавт., 2015).

У рандомізованому плацебоконтрольованому подвійному сліпому клінічному дослідженні, яке було проведене Naser et al. (2005) показано статистично значущу перевагу зменшення симптомів ГРІ у пацієнтів, які отримували препарат. При цьому клінічний ефект наступав вже через 48 годин від початку прийому препарату.

Крім того, було показано, що *Baptisia tinctoria* і *Thujae occidentalis* здатні безпосередньо пригнічувати реплікацію

вірусу (В.Г. Майданник та співавт., 2015). Зокрема, проведені дослідження показали, що застосування водно-спиртового екстракту Есберітокс має захисну дію на мишей інфікованих вірусом грипу А. У таких тварин статистично значимо збільшувалася виживаність, знижувалися вірусні титри і зменшувалися патологічні зміни з боку легень. *In vitro* введення високих доз екстрактів отриманих з *Echinaceae pallidae*, *Echinaceae purpureae* до моменту інфікування підвищували стійкість клітин до інвазії вірусом. Аналогічні результати були отримані в експериментах з використанням екстракту *Thujae occidentalis*. Використання перерахованих екстрактів не дозволяє однозначно стверджувати про їх виражену противірусну активність *in vivo*, так як терапевтичні дози значно нижчі, що використовувалися в експериментах, але при цьому клінічна ефективність препарату при лікуванні ГРІ, була продемонстрована в трьох рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідженнях.

Слід також зазначити, що застосування рослинного імуномодулятора Есберітокс у дітей з ГРВІ потенціює переважно клітинно-опосередковану ланку імунної відповіді, якій належить основна протективна роль в реалізації противірусного захисту (В.Г. Майданник та співавт., 2017). Вплив Есберітоксу на активність гуморальної відповіді за результатами проведеного дослідження недостатньо обґрунтовано, оскільки незважаючи на активацію процесів проліферації В-лімфоцитів, переконливого наростання рівня імуноглобулінів не спостерігалося (В.Г. Майданник та співавт., 2017).

Особливо слід відзначити, що активні компоненти препарату Есберітокс здатні потенціювати дію антибіотиків.

Протягом тривалого терміну клінічного використання Есберітоксу, понад 20 років, не виникало проблем, пов'язаних з безпекою його застосування.

Що стосується застосування препарату, то він призначається дітям віком від 4 років. При цьому дітям віком від 4 до 6 років препарат призначають по 1-2 таблетки 3 рази на добу, дітям віком від 7 до 12 років – по 2 таблетки 3 рази на добу, а дітям старше 12 років – 3-6 таблеток 3 рази на добу. Таблетки необхідно запивати великою кількістю рідини, бажано водою, або розчиняти в ротовій порожнині.

Таким чином, наведені дані переконливо свідчать про досить високу клінічну ефективність застосування рослинного імуномодулятора Есберітокс в профілактиці та комплексній терапії дітей з респіраторними захворюваннями.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Высочина И.Л., Ивашина В.И. Цефалоспорины для орального применения при лечении неосложненных форм пневмоний у детей. Современная педиатрия. 2006; (4):56-58.
2. Абдулкеримов Х.Т., Гарашенко Т.И., Кошель В.И. и др. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: Методические рекомендации. СПб.:

- Полифорум Групп, 2014:40.
3. Белов Б.С. Цефиксим в терапии бактериальных инфекций: вопросы эффективности и безопасности. МРЖ «Медицинское обозрение». 2013; (3):147-152.
  4. Богун Л.В. Оспамокс: новые подходы к дозированию амоксициллина. Газета «Новости медицины и фармации». 2008; 5(237).
  5. Буваева Г.С. Ультразвуковая диагностика изменений легких и сердца у детей с пневмониями и плевропневмониями: Автореф. ... дис. канд. мед. наук.- М., 2007:25.
  6. Волосовец А.П., Абатуров А.Е., Беш Л.В. и др. Результаты многоцентрового исследования «ЦЕФ-ПРОСТО» (цефподоксима проксетил) в стартовой терапии внебольничной пневмонии у детей в Украине. Совр. педиатрия. 2011; (2):107–112.
  7. Волосовец А.П., Кривопустов С.П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии.- Х.: Прапор, 2007: 184.
  8. Воробьева А.В. Об этиопатогенезе острого бронхита и бронхолита у детей. Вестник новых медицинских технологий. 2017; (4):268-273.
  9. Геппе Н.А. ОРВИ в педиатрической практике. Основы диагностики и терапии. Пособие для врачей. М., 2003; 11.
  10. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Внебольничная пневмония у детей.- Пульмонология детского возраста: Проблемы и решения.- М.: Медпрактика-М, 2012; 12:127-136.
  11. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исходы инфекций. Цитокины и воспаление. 2009; 8(1):10-17.
  12. Забылина Е.В., Перевощикова Н.К., Смирнова А.А. Ультразвуковая биолокация: от промышленных целей до пульмонологии. Мать и дитя в Кузбасе. 2009; 1(36):3-8.
  13. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Чебуркин А.А., Зелинская Д.И. Внебольничные пневмонии у детей: диагностика и этиотропное лечение. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11(6): 52–58.
  14. Зеленый В.М., Федорченко О.С., Зозуля О.В. та ін. Ефективність цефуроксиму аксетилу (цефутилу) у лікуванні хворих із нетяжкою позалікарняною пневмонією. Український терапевтичний журнал. 2005; (2):70-72.
  15. Ильина Н.А. Возможности компьютерной томографии в диагностике воспалительных заболеваний легких у детей.- СПб., 2002:120.
  16. Класифікація пневмонії у дітей / Антипкін Ю.Г., Майданник В.Г., Лапшин В.В. та ін. Педіатр., акуш. та гінекол. 2011; 73(1):58-60.
  17. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Чистякова О.Д. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний. Consilium Medicum 2003; 10(5): 566–73.
  18. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Клин микробиол антимикроб химиотер. 2010; 12(4):329–341.
  19. Косяков С.Я., Анготоева И.Б., Мулдашева А.А. Современные представления о тонзиллофарингите. Медицинский совет. 2015; (17):32-36.
  20. Крамарев С.А. Место азитромицина в лечении внебольничной пневмонии у детей. Межд. журн. педиатр., акуш. и гинекол. 2014; 5(1):52-57.
  21. Крамарев С.О. Сучасні погляди на лікування гострих кишкових інфекцій у дітей. Мистецтво лікування. 2003; (5):50-53.
  22. Крамарів С.О. Звіт про проведення клінічного дослідження по вивченню ефективності та переносимості препарату «Цефікс» при інвазивних діареях у дітей.- К., 2007:16.
  23. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острой пневмонии у детей.- К.: Знання України, 2002:108.
  24. Майданник В.Г., Майданник І.В. Справочник современных лекарственных средств.- М.:АСТ; Харьков, Фолио, 2005:1022.
  25. Майданник В.Г. Антибиотико-ассоциированная диарея у детей.- К.: ВБ «Аванпост-прим», 2011.- 250 с.
  26. Майданник В.Г. Внебольничные пневмонии у детей: Применение азитромицина с позиции доказательной медицины. Межд. журн. педиатр., акуш. и гинекол. 2012; 2(1): 95-111.
  27. Майданник В.Г. Неантибактеріальні ефекти азитроміцину. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2012; 74(3):42-48.
  28. Майданник В.Г. Современные макролиды и их применение в клинической практике. К.:ВБ «Аванпост-Прим», 2012: 326.
  29. Майданник В.Г., Глебова Л.П., Сосновская Т.Е., Коваленко Я.Н. Ефективність протизапальної терапії ереспалом гострої бронхолегеневої патології у дітей. Педіатр., акуш. та гінекол. 2007; (2): 35-38.
  30. Майданник В.Г., Дука К.Д., Качалова О.С. та ін. Ефективність застосування проспану при захворюваннях органів дихання у дітей. Педіатрія, акушерство та гінекологія 2003; (4): 21–26.
  31. Майданник В.Г., Сміян О.І., Бинда Т.П. Гостра пневмонія у дітей: Клінічні варіанти перебігу, діагностика та лікування.- Суми: Вид-во СумДУ, 2009:156.
  32. Майданник В.Г., Срибная В.Д. Азитромицин: Антибактериальные и неантибактериальные эффекты. Межд. журн. педиатр., акуш. и гинекол. 2013; 3(1): 64-74.
  33. Майданник В.Г., Щупак М.Б., Качалова О.С. та ін. Проспан та можливості його застосування в клінічній педіатрії. Педіатрія, акушерство та гінекологія 2003; (1): 33–38.
  34. Майданник В.Г. Кларитромицин и его применение при патологии верхних дыхательных путей у детей. Межд.

- журн. педиатр., акуш. и гинекол. 2014; 5(1):58-67.
35. Майданник В.Г., Емчинская Е.А., Троицкая И.В. Эффективность применения растительных иммуномодуляторов при заболеваниях респираторного тракта. *Межд. журн. педиатр., акуш. и гинекол.* 2015; 8(1):124-132.
36. Майданник В.Г., Емчинская Е.А. Иммуномодулирующие эффекты растительного препарата эсберитокс у детей с острыми респираторными инфекциями. *Міжн. журн. педіатр., акуш. та гінекол.* 2017; 11(1):35-41.
37. Майданник В.Г., Мітюряєва І.О., Борзенко І.О. та ін. Сучасні критерії оцінки ефективності застосування цефодоксу у дітей з затяжними бронхітами та нетяжким перебігом пневмоній. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии.* 2014; 6(3): 19-26.
38. Майданник В.Г. Умкалор: Механізм дії та показання до застосування. *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* 2006; (5):38-48.
39. Майданник В.Г. Ефективність та безпечність застосування умкалору (EPs 7630) при гострому бронхіті за даними мета-аналізу. *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* 2008; (6):5-12.
40. Майданник В.Г. Застосування екстракту *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) в педіатричній практиці. *Міжн. журн. педіатр., акуш. і гінекол.* 2016; 10(2-3):29-43.
41. Майданник В.Г. Цефалоспорины в педіатричній практиці.- К.: 2016:23.
42. Майданник В.Г. Пробиотики, пребиотики и синбиотики в педиатрической практике. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології.* 2017; 11(4):54-69.
43. Майданник В.Г. Пробиотики, пребиотики та синбиотики в педіатричній практиці: Клінічні рекомендації. К., 2018:23.
44. Майданник В.Г. Проспан: Возможности применения в клинической педиатрии. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології.* 2018; 12(3): 82-95.
45. Маркова Т.П. Профилактика и лечение респираторных инфекций. *Русский медицинский журнал.* 2010; 18(2):77–82.
46. Моисеев С.В. Азитромицин в лечении внебольничной пневмонии. *Клин фармакол и терапия.* 2006; 15(2):52-58.
47. Овсянникова Е.М., Глухарева Н.С. Эффективность и безопасность применения Эреспала (фенспирида гидрохлорида) при лечении острых респираторных инфекций у детей первых месяцев жизни. – *Педиатрия.* 2009;87(1):101-104.
48. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. и др. Современный опыт применения цефуроксима аксетила в педиатрической практике. *Здоров'я України.* 2011; 5(258):49.
49. Острый тонзиллофарингит: Клинические рекомендации / Поляков Д.П., Карнеева О.В., Рязанцев С.В. др.- М., 2016:36.
50. Петрова С.И., Панютина Я., Умеркулова Т.Ф. и др. Применение Эреспала при лечении бронхолегочных заболеваний у детей. *Лечащий Врач* 2000; 8.
51. Полунин М.М., Титарова Л.С., Полунина Т.А. Стрептококковый тонзиллит у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2012; 9(3):19-21.
52. Поляков Д.П. Современные аспекты диагностики острого стрептококкового тонзиллофарингита у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12(3): 46–51.
53. Почивалов А.В., Никифорова С.А. Современные подходы к терапии бронхитов и эффективность применения препарата Эреспал при острых бронхитах у детей. *Педиатрия* 2002;6: 58–60.
54. Радциг Е.Ю., Селькова Е.П., Малыгина Л.В., Лапицкая А.С. Роль респираторных вирусов в этиологии риносинусита у детей. *Вестник оториноларингологии.* 2014; (6):39-40.
55. Рачина С.А., Страчунский Л.С., Козлов Р.С. Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического использования в XXI веке? *Клин микробиол антимикроб химиотер.* 2005; 7(4):369-392.
56. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: Геотар-Медиа, 2006.- 191 с.
57. Самсыгина Г.А. и др. Результаты многоцентрового исследования эффективности фенспирида гидрохлорида (эреспала) при лечении острой респираторной инфекции у детей. *Педиатрия* 2002; 2: 81–85.
58. Сичинава И.В., Горелов А.В., Каннер Е.В. Линекс в лечении антибиотик-ассоциированной диспепсии у детей с гастродуоденитами при антихеликобактерной терапии. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2011; (2–3):16-18.
59. Соколов А.С. Фенспирид (эреспал) в лечении обструктивных болезней легких. *Пульмонология* 2001; 11(1): 101–104.
60. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Иванов Д.О. и др. Особенности применения методов лучевой диагностики в педиатрической практике. *Вестник соврем клин мед.* 2013; 6(6):48-54.
61. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. – СПб.: Элби, 2003:371.
62. Царькова С.А. Влияние фенспирида гидрохлорида (Эреспала) на формирование гиперреактивности дыхательных путей при респираторных инфекциях у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2003; 2(4): 20-4.
63. Шенвальд С., Цар В. Результат одинарного плацебо-контролируемого клинического испытания линекса. – М.: Индок Лек, 1984.
64. Шульпекова Ю.О. Применение пробиотиков в клинической практике. *РМЖ.* 2003; 5(1):
65. Яковлев В.П. Цефиксим – новый цефалоспориновый антибиотик для приема внутрь. *Антибиотики и химиотерапия.* 1994; 39(1): 51-62.
66. Adam D., Scholz H., Helmerking M. Comparison of short-course (5 day) cefuroxime axetil with a standard 10 day oral

- penicillin V regimen in the treatment of tonsillopharyngitis. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 45(Suppl):23-30.
67. Advenier C Fenspiride et relaxation de la musculature tracheo-bronchique. Mecanisme d'action. *Rhinology* 1988; suppl.4: 67-75.
  68. Alberta Clinical Practice Guidelines Steering Committee. Guideline for the diagnosis and management of community acquired pneumonia: pediatric. 2008 update. [http://www.topalbertadoctors.org/cpgs.php?sid=15&cpg\\_cats=61](http://www.topalbertadoctors.org/cpgs.php?sid=15&cpg_cats=61). Accessed January 10, 2012.
  69. Arthur M., McAdoo M., Guerra J. et al. Clinical Comparison of Cefuroxime Axetil with Cefixime in the Treatment of Acute Bronchitis. *Am J Ther.* 1996; 3(9):622-629.
  70. Atkinson M., Lakhanpaul M., Smyth A. et al. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multi-centre pragmatic randomised controlled equivalence trial. *Thorax.* 2007; 62(12):1102-1106.
  71. Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from Pelargonium sidoides EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology.* 2009; 47(1):51-58.
  72. Bachert C., Schapowal A. EPs® 7630 (Extrakt aus Pelargonium sidoides) ist wirksam in der Behandlung der akuten Sinusitis maxillaris - Ergebnisse zweier doppelblind-er, placebokontrollierter Studien. *Z Phytother.* 2005; 26 (Kongressband Phytopharmaka Phytotherapie): S4.
  73. Barrett B., Brown R., Locken K. et al. Treatment of the common cold with unrefined Echinacea. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137(12): 939-946.
  74. Bee D., Laue E.A., Emery C.J., Howard P. Effect of fenspiride on pulmonary function in the rat and guinea pig. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88: 325-30.
  75. Black S., Shinefield H., Baxter R. et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23(6):485-489.
  76. Boulesteix J., Olivier C., Mselati J.C. et al. Lower respiratory tract infections in children: compared efficacy of cefuroxime axetil and cefpodoxime proxetil. *M decine et Maladies Infectieuses.* 2000; 30(9):581-587.
  77. Bradley J.S., Byington C.L., Samir S. Shah S.S. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;53(7):617-630.
  78. Britton S., Bejstedt M., Vedin L. Chest physiotherapy in primary pneumonia. *BMJ. (Clin Res Ed)* 1985;290:1703-1704.
  79. Brook I. Acute Sinusitis in Children. *Pediatr Clin N Am.* 2013; 60(2):409-424.
  80. Brook I. The Role of Antibiotics in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology.* 2017; 2(3):104-108.
  81. Brook I., Bradin S.A., Connor P. Management Of Acute Rhinosinusitis In Pediatric Patients. *Pediatric Emergency Medicine Practice.* 2012; 9(5):1-24.
  82. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. British Thoracic Society of Standards of Care Committee. *Thorax* 2002; 57:i1-i24.
  83. Caballero M.T., Polack F.P., Stein R.T. Viral bronchiolitis in young infants: new perspectives for management and treatment. *J Pediatr (Rio J).* 2017; 93(s1):75-83.
  84. Caiulo V.A., Gargani L., Caiulo S. Lung Ultrasound Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatr Pulmonol.* 2013; 48:280-287.
  85. Camacho A.E., Cobo R., Otte J. et al. Clinical comparison of cefuroxime axetil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of patients with acute bacterial maxillary sinusitis. *Am J Med.* 1992; 93(3):271-276.
  86. Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K., Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *The Lancet Infectious Diseases.* 2005; 5(11):685-694.
  87. Chen Y., Li K., Pu H., Wu T. Corticosteroids for pneumoniae. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD007729.
  88. Cheng M., Pan Z., Yang J., Gao Y. Corticosteroid therapy for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Respir Care.* 2013; Sept.17.
  89. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):e72-e112.
  90. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guideline. Community acquired pneumonia in children 60 days through 17 years of age. <http://www.cincinnatichildrens.org/service/ij/anderson-center/evidence-based-care/community-acquired-pneumonia>. Accessed February 14, 2012.
  91. Contopoulos-Ioannidis D.G., Ioannidis J.P.A., Chew P., Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 48:691-703.
  92. Cortijo J., Naline E., Ortiz J.L., et al. Effects of fenspiride on human bronchial cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes: functional and biochemical study. *Eur J Pharmacol* 1998; 341: 79-86.
  93. Cunha F.Q., Boukili M.F., da Motta J.I., et al. Blockade by fenspiride of endotoxin-induced neutrophil migration in the rat. *Eur J Pharmacol* 1993; Jul 238: 47-52.
  94. Dawson-Hahn E.E., Mickan S., Onakpoya I. et al. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. *Family Practice.* 2017; 34(5):511-519.
  95. De Castro C.M., Nahori M.F., Dumarey C.H., et al. Fenspiride: an anti-inflammatory drug with potential benefits



- in treatment of endotoxemia. *Eur J Pharmacol* 1995; 294:669–76.
96. Denny F.W., Clyde W.A.Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr*. 1986; 108(5 Pt 1):635–646.
97. Dreshaj Sh., Doda-Ejupi T., Tolaj I.Q. et al. Clinical role of Cefixime in community-acquired infections. *Prilozi*. 2011;32(2):143–155.
98. Du Buske P.M. Clinical comparison of histamine H2-receptor antagonist drugs. *J Allergy Clin. Immunol*. 1996; 98: 307–318.
99. Durbin W.J., Stille C. Pneumonia. *Pediatr. Rev*. 2008;29(5):147–160.
100. Endeman H., Meijvis S.C.A., Rijkers G.T. et al. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2011; 37(6):1431–1438.
101. Esposito S., Cohen R., Domingo J.D. et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(1):e78–85.
102. Evidence-Based Care Guideline for Children with Community Acquired Pneumonia. Cincinnati Children's Hospital Medical Center (2006). <http://www.cincinnatichildren.org>.
103. Evrar Y., Kato G., Bodinier M.C., Chapelain B. Fenspiride et inflammation en pharmacologie experimentale. *Eur Respir Rev* 1991; 1(2): 33–40.
104. Fallon R.M., Kuti J.L., Doern G.V. Pharmacodynamic target attainment of oral beta-lactams for the empiric treatment of acute otitis media in children. *Paediatr Drugs*. 2008; 10 (5):329–354.
105. Fashner J., Ericson K., Werner S. Treatment of the Common Cold in Children and Adults. *Am Fam Physician*. 2012; 86(2):153–159.
106. Fazio S., Pouso J., Dolinsky D. et al. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine* 2009; 16(1):17–24.
107. Feray J.C., Mohammadi K., Taouil K. et al. Fenspiride and membrane transduction signals in rat alveolar macrophages. *Biochem. Pharmacol*. 1997; 54 (2): 293–297.
108. Finn A.L., Straughn A., Meyer M., Chubb J. Effect of dose and food on the bioavailability of cefuroxime axetil. *Biopharm Drug Dispos*. 1987; 8:519–526.
109. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology*. 2012; 50(Suppl.23):1–299.
110. Foord R.D. Cefuroxime Human Pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother*. 1976; 9:741–747.
111. Fulton B., Perry C.M. Cefpodoxime proxetil: a review of its use in the management of bacterial infections in paediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2001; 3(2):137–158.
112. Gehanno P., Chichie D. Tonsillopharyngitis: evaluation of short-term treatment with cefuroxime axetil versus standard 10-day penicillin V therapy. *Br J Clin Pract*. 1995; 49(1):28–32.
113. Girard V., Naline E., Crambes O., et al. Pre- and postjunctional inhibitory effects of fenspiride on guinea-pig bronchi. *Eur Respir J* 1997; 10: 1015–20.
114. Gold B., Rodriguez J. Cefuroxime: mechanisms of action, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical applications, adverse reactions and therapeutic indications. *Pharmacother*. 1983; 3(2):82–100.
115. Gooch W.M. 3rd, Blair E., Puopolo A. et al. Clinical comparison of cefuroxime axetil suspension and amoxicillin/clavulanate suspension in the treatment of pediatric patients with acute otitis media with effusion. *Clin Ther*. 1995; 17(5):838–851.
116. Gould J.M., Matz P.S. Otitis Media. *Pediatrics in Review*. 2010; 31(3):102–116.
117. Guideline for The Diagnosis and Management of Community Acquired Pneumonia: Pediatric. The Alberta Medical Association (2008). [www.topalbertadoctors.org](http://www.topalbertadoctors.org).
118. Guo R., Canter P.H., Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngology Head Neck Surg*. 2006;135(4):496–506.
119. Harris M., Clark J., Nicky Coote N. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66 (Suppl 2):1–23.
120. Hausen Th., Weidlich G., Schmitt J. Safety and efficacy of cefixime in treatment of respiratory tract infection in Germany. *Infection*. 1995; 23(Suppl. 2):65–69.
121. Hazir T., Fox L.M., Nisar Y.B. et al. Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomised equivalency trial. *Lancet* 2008; 371:49–56.
122. Hedrick J.A. Community-acquired upper respiratory tract infections and the role of third-generation oral cephalosporins. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8(1):15–21.
123. Henneicke-von Zepelin H., Hentschel C., Schnitker J. et al. Efficacy and safety of a fixed combination phyto-medicine in the treatment of the common cold (acute viral respiratory tract infection): results of a randomized, double blind, placebo controlled, multicenter study. *Curr Med Res Opin* 1999;15(3):214–227.
124. Henningham A., Barnett T.C., Maamary P.G., Walker M.J. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Discov Med*. 2012; 13(72):329–342.
125. Henry D., Ruoff G.E., Rhudy J. et al. Clinical comparison of cefuroxime axetil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of patients with secondary bacterial infections of acute bronchitis. *Clin Ther*. 1995; 17(5):861–874.
126. Henry D.C., Sydnor A.Jr., Settignano G.A. et al. Comparison of cefuroxime axetil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute bacterial sinusitis. *Clin Ther*. 1999; 21(7):1158–1170.
127. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infec-

- tion to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52(2):229–246.
128. Jankowski R. ENT inflammation and importance of fenspiride. *Presse Me* 2002; Sep 31 Spec No 1: HS7–10.
  129. Jungersen M., Wind A., Johansen E. et al. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12®*. *Microorganisms.* 2014; 2(2):92-110.
  130. Kabra S.K., Lodha R., Pandey R.M. Antibiotics for community acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004874.
  131. Kakumanu V.K., Arora V.K., Bansal A.K. Gastro-retentive dosage form for improving bioavailability of Cefpodoxime proxetil in rats. *Yakugaku Zasshi.* 2008; 128 (3): 439-445.
  132. Kamer B., D ka E., Pasowska R. et al. Intestinal colic in infants in the first three months of life : based on own observations. *Gastroenterologia Polska* 2010, 17 (5): 351-354.
  133. Kelly M.S., Sandora T.J. Community-Acquired Pneumonia. *Nelson Textbook of Pediatrics.* -20th ed. / R.M. Kliegman, B.F. Stanton, J.W. St Geme III, N.F. Schor.- Elsevier, 2016: 2088-2094.
  134. Khan A.J., Hussain H., Omer S.B. et al. High incidence of childhood pneumonia at high altitudes in Pakistan: a longitudinal cohort study. *Bull World Health Organ.* 2009; 87:193–199.
  135. Khawaja A.M., Liu Y.C., Rogers D.F. Effect of fenspiride, a non-steroidal antiinflammatory agent, on neurogenic mucus secretion in ferret trachea in vitro *Pulm Pharmacol Ther* 1999; 12: 363–8.
  136. Kinkade S., Long N.A. Acute Bronchitis. *Am Fam Physician.* 2016; 94(7):560-565.
  137. Klein M. Multicenter trial of cefpodoxime proxetil vs. amoxicillin-clavulanate in acute lower respiratory tract infections in childhood. *International Study Group. Pediatr Infect Dis J* 1995;14(Suppl 4):S19-22.
  138. Koch A.K., Klose P., Lauche R. et al. A Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis. *Forsch Komplementmed.* 2016; 23(3):165-169.
  139. Kuehn B.M. Excessive antibiotic prescribing for sore throat and acute bronchitis remains common. *JAMA.* 2013; 310(20):2135-2136.
  140. Kuzman I., Dakovic-Rode O., Oremus M. et al. Clinical Efficacy and Safety of a Short Regimen of Azithromycin Sequential Therapy vs Standard Cefuroxime Sequential Therapy in the Treatment of Community Acquired Pneumonia: An International, Randomized, Open Label Study. *J Chemother.* 2005; 17(6):636–642.
  141. Laude E.A., Bee D., Crambes O., Howard P. Antitussive and antibronchoconstriction actions of fenspiride in guinea-pigs. *Eur Respir J* 1995; 8: 1699–704.
  142. Lee P.-I., Wu M.-H., Huang L.-M. et al. An open, randomized, comparative study of clarithromycin and erythromycin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2008; 41(1):54-61.
  143. Lee J., Seto D., Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(1):116-121.
  144. Lehtonen L, Svedstrom E, Korvenranta H. Intestinal microflora in colicky and non-colicky infants: bacterial cultures and gas liquid chromatography. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;19 :310.
  145. Leung A.K.C., Wong A.H.C., Hon K.L. Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018;12(2):136-144.
  146. Levine A. Chest physical therapy for children with pneumonia. *J Am Osteopath Assoc.* 1978;78:122-125.
  147. Liu L, Oza S., Hogan D. et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016; 388(10063):3027-3035.
  148. Llma M.C., Hatmi M., Martins M.A. Mediators of inflammation and antagonism of experimental pleurisy in the rat by fenspiride. *Rhinol Suppl* 1988; 4: 85–92.
  149. Llor C., Bjerrum L. Antibiotic prescribing for acute bronchitis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016; 14(7):633-642.
  150. Lucero M.G., Dulalia V.E., Nillos L.T. et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4):CD004977.
  151. Margolis P., Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA.* 1998; 279(4):308-313.
  152. Mathew J.L., Patwari A.K., Gupta P. et al. Acute Respiratory Infection and Pneumonia in India: A Systematic Review of Literature for Advocacy and Action: UNICEF-PHFI Series on Newborn and Child Health, India. *Indian Pediatr.* 2011; 48: 191-218.
  153. Matthys H., Lehmacher W., Zimmermann A. et al. EPs 7630 in Acute Respiratory Tract Infections – A systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Lung Pulm Respir Res.* 2016; 3(1):00068. DOI: 10.15406/ijpr.2016.03.00068.
  154. Mayo J.R., Aldrich J., Muller N.L. Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2003; 228(1):15–21.
  155. Mirza S., Jones N.S. Diagnosing rhinosinusitis. *Practitioner.* 2006; 250(1679):66-72.
  156. Mohan R., Koebnick C., Schildt J. et al. Effects of *Bifidobacterium lactis Bb12* Supplementation on Intestinal Microbiota of Preterm Infants: a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(11):4025–4031.
  157. Montes B., Catalan M., Rocas A. et al. Single dose pharmacokinetics of fenspiride hydrochloride: phase I clinical trial. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 45 (2): 169–172.
  158. Morgan J., Carey K., Barlam T. et al. Inappropriate Antibiotic Prescribing for Acute Bronchitis in Children and Impact on Subsequent Episodes of Care and Treatment.

- Pediatr Infect Dis J. 2018 May 14.
159. Mulholland E.K., Simoes E.A., Costales M.O. et al. Standardized diagnosis of pneumonia in developing countries. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11(2):77-81.
160. Nair H., Simoes E.A., Rudan I. et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2013; 381(9875):1380–1390.
161. Naser B., Lund B., Henneicke H.H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical dose–response trial of an extract of *Baptisia*, *Echinacea* and *Thuja* for the treatment of patients with common cold Phytomedicine. 2005;12:715–722.
162. Neu H.C., Chick T.W. Efficacy and Safety of Clarithromycin Compared to Cefixime as Outpatient Treatment of Lower Respiratory Tract Infections. *Chest.* 1993; 104(5):1393-1399.
163. Nocon C.C., Baroody F.M. Acute rhinosinusitis in children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14(6):443.
164. Numazaki K., Sakamoto Y., Umetsu M. et al. Therapeutic effect of clarithromycin for respiratory-tract infections in children caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2000; 13:219–222.
165. Oliver J., Malliya Wadu E., Piers N. et al. Group A *Streptococcus* pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12(3):e0006335.
166. Ott S.R. Antibiotics for acute bronchitis without benefit. *MMW Fortschr Med.* 2013; 155(9):32.
167. Ovetckine P., Rieder M.J. Azithromycin use in paediatrics: A practical overview. *Paediatr Child Health.* 2013; 18(6):311-316.
168. Pahwa R., Rana A.S., Dhimans S. et al. Cefpodoxime proxetil: an update on analytical, clinical and pharmacological aspects. *J. Curr. Chem. Pharm. Sc.* 2015; 5(2):56-66.
169. Pakes G.E., Graham J.A., Rauch A.M., Collins J.J. Cefuroxime axetil in the treatment of sinusitis. A review. *Arch Fam Med.* 1994; 3(2):165-175.
170. Peters D.H., Clissold S.P. Clarithromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992; 44(1):117–164.
171. Pichichero M., Casey J. Comparison of European and U.S. results for cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006; 25(6):354-364.
172. Pichichero M.E., Green J.L., Francis A.B. et al. Recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17(9):809-815.
173. Pichichero ME, Casey JR. Defining and dealing with carriers of group A *Streptococci*. *Contemporary Pediatrics.* 2003;1: 46.
174. Pilishvili T., Lexau C., Farley M.M. et al. Active Bacterial Core Surveillance/ Emerging Infections Program Network. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010; 201(1):32-41.
175. Plusa T., Ochwat A. Fenspiride in patients with acute bronchitis. *Pol. Merkuriusz. Lek.* 2005; 19 (109): 32–36.
176. Polverino E., Cill niz C., Dambava P. et al. Systemic corticosteroids for Community Acquired Pneumonia: reasons for use and lack of benefit on outcome. *Respirology.* 2013; 18(2):263-271.
177. Pvrard Y., Kato G., Bodinier M.C., Chapelain B. Fenspiride et inflammation en pharmacology experimentale. *Eur. Respir. Rev.* 1991; 1 (rev.2): 93-100.
178. Pvrard Y., Phoste P., Advenier C, Duhault J. Le fenspiride et le systeme broncho-pulmonare: nouvelle approche pharmacologique. *Sem. Hop. Paris* 1986; 62 (19): 1375-1381.
179. Quartulli F., Pinelli E., Broue-Chabbert A. et al. Fenspiride inhibits histamine-induced responses in a lung epithelial cell line. *Eur J Pharmacol* 1998; 348:297–304.
180. Quintiliani R. Cefixime in the treatment of patients with lower respiratory tract infections: results of US clinical trials. *Clin Ther.* 1996; 18(3):373–390.
181. Ralph A.P., Carapetis J.R. Group a streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013; 368:1-27.
182. Recommendations for management of common childhood conditions. Evidence for technical update of pocket book recommendations. – Geneva: WHO, 2012:161.
183. Reissig A., Copetti R. Lung Ultrasound in Community-Acquired Pneumonia and in Interstitial Lung Diseases. *Respiration* 2014; 87(3):179–189.
184. Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities: evidence summaries.- Geneva: WHO, 2014:36.
185. Rojas-Ram rez C., Kramer-Urrutia T., Cifuentes L. Is a short-course antibiotic treatment effective for streptococcal tonsillopharyngitis in children? *Medwave.* 2017; 17(Suppl1):e6873.
186. Rosenbulut A., Santolaya M.E., Gonzalez P. et al. Penicillin resistance is not extrapolable to amoxicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolated from middle ear fluid in children with acute otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006; 115(3):186–190.
187. Rosenfeldt V., Benfelgt E., Valerius N.H. et al. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 2004;145(5):612-616.
188. Rosenfeldt V., Michaelsen K.F., Jakobson M. et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Ped Inf Dis.* 2002a; 21(5):411-416.
189. Rosenfeldt V., Michaelsen K.F., Jakobson M. et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of non-hospitalized children attending daycare centres. *Ped Inf Dis.* 2002b; 21(5):417-419.
190. Rudan I., Boschi-Pinto C., Biloglav Z. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organization* 2008;86(5):408-416.
191. Rudan I., O'Brien K.L., Nair H. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors

- and causative pathogens for 192 countries. *J Global Health*. 2013; 3(1):1-14.
192. Salluh J.I.F., Povoia P., Soares M. et al. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review. *Critical Care*. 2008; 12:R76.
  193. Savino F, Cresi F, Pautasso S, et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and noncolicky infants. *Acta Paediatr*. 2004;93 :825-829.
  194. Savino F, Bailo E, Oggero R, et al. Bacterial counts of intestinal Lactobacillus species in infants with colic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16 :72-75.
  195. Schauner S., Erickson C., Fadare K., Stephens K. Community-acquired pneumonia in children: A look at the IDSA guidelines. *J Fam Pract*. 2013; 62(1):9-15.
  196. Scholz H. Streptococcal-A Tonsillopharyngitis: A 5-Day Course of Cefuroxime Axetil versus a 10-Day Course of Penicillin V. *Chemotherapy*. 2004; 50(1):51-54.
  197. Shahid S.K. Rhinosinusitis in Children. *ISRN Otolaryngology*. 2012; 851831.
  198. Smith S.M., Fahey T., Smucny J., Becker L.A. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 3:CD000245.
  199. Stapleton T. Chest physiotherapy in primary pneumonia. *BMJ* 1985;291:143.
  200. Stuckey-Schrock K., Hayes B.L., George C.M. Community-acquired pneumonia in children. *Am Fam Physician*. 2012; 86(7):661-667.
  201. Swingler G.H., Hussey G.D., Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet*. 1998;351(9100):404-408.
  202. Taipale T., Pienih kkinen K., Isolauri E. et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bb-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr*. 2011; 105(3):409-416.
  203. Taipale T., Pienih kkinen K., Isolauri E. et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in early childhood. *Pediatr Res*. 2016; 79(1-1):65-69.
  204. Taylor J.A., Del Beccaro M., Done S., Winters W. Establishing clinically relevant standards for tachypnea in febrile children younger than 2 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995; 149(3):283-287.
  205. Teeters J., Boles M., Ethier J. et al. Acute rhinosinusitis: new guidelines for diagnosis and treatment. *JAAPA*. 2013; 26(7):57-59.
  206. Timmer A., G nther J., Motschall E. et al. Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Rev*. 2013; (10):CD006323.
  207. Ukabam S.O, Mann R.J., Cooper B.T. Small intestinal permeability to sugars in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1984;110(6):649-652.
  208. van Driel M.L., De Sutter A.I.M., Habraken H. et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 9: CD004406.
  209. Wald E., Kimberly E., Bordley C. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 2013;132(1):e261-e281.
  210. Walker M.J., Barnett T.C., McArthur J.D. et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A Streptococcus. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(2):264-301.
  211. Wiener-Well Y., Raveh D., Schlesinger Y. et al. Cefuroxime for empiric treatment of community-acquired pneumococcal pneumonia: is there a generation gap? *Chemotherapy*. 2009; 55(2):97-104.
  212. Wolf A., Gosens R., Meurs H., H berlein H. Pre-treatment with -hederin increases -adrenoceptor mediated relaxation of airway smooth muscle. *Phytomedicine*. 2011;18(2-3):214-218.
  213. Wunderink R.G., Waterer G.W. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014; 370(6):543-551.
  214. Zar H.J., Jeena P., Argent A. et al. Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia in Childhood – South African Thoracic Society Guidelines. *S Afr Med J*. 2005; 95(12;Pt2):977-990.
  215. Zimmer M. Gezielte konservative Therapie der Akuten Sinusitis in der HNO-Praxis. *Therapiewoche*. 1985; 35:4024-4028.
  216. Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R. Review of Macrolides (Azithromycin, Clarithromycin), Ketolids (Telithromycin) and Glycylcyclines (Tigecycline). *Med Clin N Am*. 2011; 95(4): 761-791.

#### Відомості про авторів:

**Майданик Віталій Григорович** – академік НАМН України, д. мед. н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; Україна, 01601, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

**Фалалєєва Тетяна Михайлівна** – доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри Київського національного університету імені Т. Шевченка; Україна, 01601, Київ вул. Володимирська, 64; e-mail: annagn543@gmail.com

**Молочек Наталія Володимирівна** – кандидат медичних наук, доцент кафедри Київського національного університету імені Т. Шевченка; Україна, 01601, Київ вул. Володимирська, 64; e-mail: mayalsef@gmail.com

**Романенко Світлана Юрївна** – кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; Україна, 01601, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10.

© В.Г. Майданик, Т.М. Фалалєєва, Н.В. Молочек, С.Ю. Романенко, 2019