

Ю.Г. Антипкін, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, В.Ф. Лапшин, д.м.н., професор, Т.Р. Уманець, д.м.н., Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України, м. Київ

Актуальні питання антибіотикотерапії у дітей із позалікарняними пневмоніями

Серед захворювань органів дихання в дітей пневмонії займають 2-ге місце. Показники дитячої захворюваності на пневмонію в країнах СНГ, у тому числі в Україні, коливаються від 4 до 20 випадків на 1000 дітей віком від 1 міс до 15 років.

Характеризуючи цю проблему, необхідно зазначити, що успіхи дитячої пульмонології відчутні, мабуть, більше за все в лікуванні пневмоній у дітей. Пневмонія є однією з найзагрозливіших для життя хвороб і потребує серйозного ставлення до лікування, оскільки її прогноз залежить від своєчасної та правильної діагностики.

Групою експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я встановлено, що на сьогодні близько 75% від усієї кількості зареєстрованих дитячих смертей пов'язані з шістьма основними патологіями, при цьому третина дітей віком до 5 років помирає від гострих респіраторних захворювань і пов'язаних із ними пневмоній.

Відповідно до сучасних визначень, пневмонія — це гостре неспецифічне запалення легеневої тканини, що спричинене інфекційним токсикозом, дихальною недостатністю, водно-електролітними та іншими метаболічними порушеннями з патологічними зсувами у всіх органах і системах організму. За іншими визначеннями, пневмонії становлять групу різних за етіологією, патогенезом і морфологічними характеристиками гострих вогнищевих інфекційно-запальних захворювань легень з обов'язковою наявністю внутрішньоальвеолярної запальної ексудації. На підставі детального вивчення клінічних особливостей, перебігу гострої пневмонії розроблено класифікацію захворювання, яка була прийнята на XII з'їзді педіатрів, що відбувся 14.10.2010 р. Згідно з цією класифікацією встановлюють походження, клініко-рентгенологічну форму, локалізацію, наявність ускладнень, супутні захворювання й дихальну недостатність, а також перебіг пневмонії.

До позалікарняних пневмоній (ПП) належать гострі пневмонії, які виникли в звичайних домашніх умовах; до нозокоміальних — пневмоній, що розвинулися після 48 год перебування пацієнта в стаціонарі за умови відсутності будь-якої інфекції на момент надходження хворого до стаціонару або протягом 48 год після виписки.

До внутрішньоутробних належать пневмонії, що були виявлені в перші 72 год життя дитини.

Крім того, важливою класифікаційною категорією є оцінка важкості захворювання, яку визначають за вираженістю клінічних і лабораторно-функціональних проявів; залежно від цього призначають подальшу тактику лікування.

Відомо, що етіологія ПП безпосередньо пов'язана з нормальною мікрофлорою, яка колонізує верхні дихальні шляхи. Вид хвороботворного мікроорганізму залежить від умов, за яких відбулося інфікування, віку дитини, попередньої антибіотикотерапії, наявності супутніх захворювань, таких як імунодефіцитний стан або аспіраційний синдром. У дітей,

які мешкають у закладах закритого типу (інтернах, дитячих будинках), може бути особливий мікробний пейзаж респіраторної системи з високою частотою антибіотикорезистентності.

Слід зважати на те, що у хворих дітей на відміну від хворих дорослих етіологічна структура ПП відрізняється залежно від віку.

Типові пневмонії найчастіше розвиваються в дітей із звичною аспірацією їжі (із рефлюксом та/або дисфагією), а також як перша маніфестація муковісцидозу, імунних дефектів. Основні збудники — кишкова паличка та інша грамнегативна кишкова флора, стафілококи, зрідка *M. catarrhalis*. Рідше збудниками бувають пневмококи та *H. influenzae*, зазвичай у дітей, які мали контакт із хворими на гостру респіраторну вірусну інфекцію.

Збудником атипичних пневмоній найчастіше є *S. trachomatis*, яка інфікує дитину під час народження, значно рідше — *Pneumocystis jiroveci* (у недоношених, а також ВІЛ-інфікованих); етіологічна роль *M. hominis* та *U. urealyticum* обговорюється.

Збудником ПП у дітей віком від 6 міс до 5 років найчастіше (70-88%) буває *S. pneumoniae*. Рідше буває *H. influenzae* типу b (до 10%), разом із пневмококом він стає причиною більшості випадків пневмоній. Ускладнені легеневою деструкцією та плевритом стафілококи виділяють рідко. Атипичні пневмонії, збудником яких є у *M. pneumoniae*, спостерігають у 15% хворих, а викликані *S. pneumoniae* — у 3-7%. Серед вірусів частіше за все виявляють респіраторно-синцитіальний вірус,

віруси грипу та парагрипу, рино- й аденовіруси, часто — разом із бактеріальними збудниками. За наявності змішаної вірусно-бактеріальної інфекції вірус, очевидно, виступає як фактор, що сприяє інфікуванню нижніх дихальних шляхів бактеріальною флорою.

Серед ПП у дітей віком понад 5 років типові (пневмококові) становлять 35-40% усіх випадків, атипичні, викликані *M. pneumoniae* та *S. pneumoniae*, — 23-44% та 15-30% відповідно; *H. influenzae* типу b майже не виявляють; зрідка збудником може бути піогенний стрептокок, що розповсюджується лімфогенно з осередку в мигдаликах.

Етіологія ПП є передбачуваною у дітей віком понад 6 міс і, тим більше, понад 1 рік (із типових мікроорганізмів у 60-90% хворих буває *S. pneumoniae*). Серед *S. pneumoniae* найчастіше збудниками були серотипи 1, 6, 14, 19.

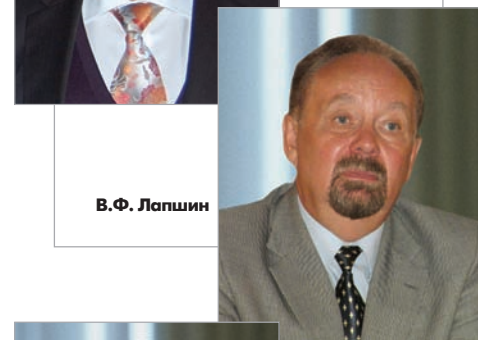
Значне місце в етіології ПП займають так звані атипичні мікроорганізми, на частку яких припадає від 8 до 30% випадків захворювання: *S. pneumoniae* і *M. pneumoniae* найчастіше стають збудниками цього захворювання в дітей шкільного віку.

До рідкісних (3-5%) збудників ПП належать *H. influenzae*, *S. aureus* та *K. pneumoniae*. Дуже рідко причиною ПП може стати *P. aeruginosa* (у хворих на муковісцидоз). У вагомій частці (8-40%) випадків ПП збудником буває змішана вірусно-бактеріальна інфекція.

Гострі респіраторні вірусні інфекції, насамперед епідемічний грип, які виступають своєрідними провідниками



Ю.Г. Антипкін



В.Ф. Лапшин



Т.Р. Уманець

бактеріальної інфекції, розглядають як провідні фактори ризику розвитку запалення легень.

Нетипову етіологію ПП (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis spp.*) варто припускати у хворих, які перебувають на імуносупресивній терапії, або ВІЛ-інфікованих, які потрапляють до лікарні в тяжкому стані. Високий ризик грамнегативної етіології або полірезистентного збудника є у випадку підозри на аспірацію, антибіотикотерапії протягом останніх трьох місяців, що передували госпіталізації; у дітей, які відвідують дошкільні заклади, а також мають хронічні легеневі захворювання.

Незалежно від тяжкості стану хворих в етіології ПП домінує *S. pneumoniae*, однак у міру наростання тяжкості збільшується питома вага *S. aureus*, *H. influenzae* та ентеробактерій, а *M. pneumoniae* та *S. pneumoniae* — зменшується.

Однією з основних умов раціональної антибіотикотерапії ПП є облік резистентності провідних збудників цього захворювання до антибіотичних препаратів (АБП). Враховуючи це, необхідно використовувати як глобальні, так і регіональні (також локальні) дані щодо стійкості цих мікроорганізмів. Майже 10 років тому українські лікарі могли орієнтуватися тільки на глобальні тенденції росту антибіотикорезистентності, тобто на результати масштабних міжнародних епідеміологічних досліджень.

На початку цього тисячоліття уявлення про сучасний стан проблеми стійкості провідних збудників ПП були доповнені результатами дослідження ПеГАС, проведеного в РФ (табл. 1). За традицією, стали рекомендувати «екстраполювати дані, отримані російськими колегами, у зв'язку зі схожістю епідеміології та етіології ПП у наших країнах».

Продовження на стор. 40.

Таблиця 1. Динаміка резистентності *S. pneumoniae* до антимікробних препаратів в РФ (за даними багаточетного дослідження ПеГАС I-III, 1999-2009 рр.)

Антибіотик	1999-2003 рр. (n=791)		2004-2005 рр. (n=913)		2006-2009 рр. (n=715)	
	П/Р, %	Р, %	П/Р, %	Р, %	П/Р, %	Р, %
Пеніцилін	7,8	1,9	6,9	1,2	9,1	2,1
Амоксицилін	0	0,1	0	0,3	0,4	0
Амоксицилін/клавуланат	0	0	0	0,3	0,4	0
Цефтріаксон/цефотаксим	1,4	0,4	0,9	1,1	0,4	0,6
Цефіксим	-	-	-	-	2,2	4,6
Цефтибутен	-	-	-	-	6,2	6,7
Ертапенем	-	-	-	-	0	0
Еритромицин	0,1	8,1	0,2	6,4	1,0	3,6
Азитромицин	0,5	7,6	0,2	6,2	0,9	6,4
Кларитромицин	0,5	7,5	0,3	6,1	1,6	5,7
Джозаміцин	-	-	-	-	1,1	4,1
Мідекаміцину ацетат	0,5	3,3	0,4	3,9	0,6	6,0
Спіраміцин	1,0	1,0	0,9	3,6	1,0	5,3
Кліндаміцин	0,1	2,8	0	3,6	0,2	4,3
Левофлоксацин	0	0	0	0,1	0	0
Моксифлоксацин	0,3	0	0,1	0	0	0
Геміфлоксацин	-	-	-	-	0	0
Ципрофлоксацин	-	-	-	-	6,4	1,4
Тетрациклін	2,4	24,9	4,8	24,8	3,1	21,5
Хлорамфенікол	0	7,7	0	5,9	0	7,1
Ванкомицин	0	0	0	0	0	0

Примітка: п/р — помірно резистентні, р — резистентні.

Актуальні питання антибіотикотерапії у дітей із позалікарняними пневмоніями

Продовження. Початок на стор. 39.

На сьогодні резистентність мікроорганізмів до антибіотиків поділяють на природну і набуту.

Природна стійкість пояснюється відсутністю в мікроорганізмі мішені для дії антибіотика, недоступністю мішені внаслідок первинно низької проникливості зовнішньої мембрани бактеріальної клітини для антибіотика або його ферментативної інактивації.

Класичним прикладом природної резистентності є відсутність чутливості мікоплазм до β-лактамних антибіотиків. Це пов'язано з тим, що мішенню для всіх β-лактамних антибіотиків (пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів) є пеніцилінзв'язуючі білки (ПСБ) мікроорганізмів (транспептидази та карбоксипептидази), які відповідають за синтез пептидоглікану клітинної стінки бактерій. У мікоплазм бактеріальна стінка відсутня, а цитоплазматична мембрана, що відрізняється від неї за будовою, не може бути мішенню для β-лактамних антибіотиків.

Набута резистентність – це здатність окремих штамів мікроорганізмів у середині одного виду залишатися життєздатними за умови таких концентрацій антибіотиків, що пригнічують розмноження основної частини мікробної популяції.

У процесі природного відбору виникає набута стійкість. У результаті мутації чи передачі генетичного матеріалу від інших мікроорганізмів за допомогою плазмід бактеріальна клітина може набувати резистентності до одного або кількох класів антибіотиків або до окремих препаратів. За відсутності антибіотика в середовищі мікроорганізмів набута резистентність не проявляється; очевидно, у подальшому такі штами елімінуються. Проте якщо на колонію бактерій діє антибіотик, мікроорганізми, що не мають антибіотикорезистентності, гинуть. Вживають, розмножуються й формують популяцію ті бактеріальні клітини, які набули стійкості до такого антибіотика.

На сьогодні відомо декілька основних механізмів антибіотикорезистентності, а саме: ферментативна інактивація антибіотика, у першу чергу за допомогою β-лактамаз; порушення проникливості зовнішньої клітинної мембрани; модифікація мішені переважно за рахунок мутації; активне виведення (ефлюкс) антибіотика з бактеріальної клітини через клітинні канали.

Різним видам бактерій притаманні різні механізми захисту від антибіотиків:

- *Staphylococcus* spp. – однаковою мірою синтез β-лактамаз і модифікація ПСБ;

- *Staphylococcus pneumoniae* – модифікація ПСБ;

- *Haemophilus* spp. – більшою мірою синтез β-лактамаз і значно меншою – модифікація ПСБ;

- *E. coli* – більшою мірою синтез β-лактамаз і меншою – зниження проникливості бактеріальної стінки для антибіотиків і підвищення ефлюкса;

- *Pseudomonas* spp. – зменшення проникливості бактеріальної стінки для антибіотика і ефлюкс, незначною мірою – синтез β-лактамаз.

Провідними збудниками ПП є *S. pneumoniae* і *H. influenzae*, тому, вибираючи АБП для лікування ПП, перш за все необхідно звертати увагу на рівні резистентності саме цих мікроорганізмів. Це більше стосується дорослих та дітей старшого віку.

Враховуючи, що під час призначення лікування збудник пневмонії, як правило, невідомий, вибір стартової терапії проводиться емпірично, з урахуванням ймовірного збудника в даній віковій групі. Вибір антимікробних препаратів для етіотропної терапії основних збудників ПП проводиться з урахуванням природної активності препаратів. Однак у кожній конкретній ситуації необхідно враховувати розповсюдженість та характер вторинної резистентності збудників (табл. 2).

Препаратами вибору для лікування пневмококової ПП є β-лактами – амінопеніциліни та цефалоспорини III покоління. Макролідні антибіотики є альтернативними препаратами. Респіраторні фторхінолони можуть бути використані тільки в підлітків.

Аміноглікозиди не мають клінічно значущої активності стосовно *S. pneumoniae* та не повинні використовуватися для стартової терапії ПП у хворих віком понад 6 міс.

Н. influenzae. Препаратами вибору для лікування ПП, викликані *H. influenzae*, є АБП, активні щодо штамів, які продукують β-лактамази (амоксицилін/клавуланат, амоксицилін/сульбактам, цефалоспорини II-III покоління), карбапенеми.

М. pneumoniae, С. pneumoniae. Найбільшу природну активність до атипичних збудників мають макроліди. У тетрациклінів

та респіраторних фторхінолонів є вікові обмеження, які можуть бути використані в підлітків.

S. aureus. Препаратами вибору за наявності стафілококових пневмоній, збудниками яких є резистентні до метициліну штами (MRSA), є амоксицилін/клавуланат, амоксицилін/сульбактам, цефалоспорини II покоління, лінокзаміди. У випадку виявлення MRSA рекомендують призначити ванкоміцин або лінезолід (дітям віком понад 5 років); зокрема, останньому надають перевагу внаслідок особливостей його легеневої фармакокінетики.

Принципи емпіричної терапії ПП: лікування починати якомога раніше, враховуючи чутливість імовірного збудника до АБП у регіоні, вік хворого, наявність фонових захворювань, токсичність та переносимість АБП для конкретного хворого.

В амбулаторних умовах дітям, які не отримували АБП протягом попередніх 3 міс, оптимальним є пероральне призначення амоксициліну/клавуланату або макролідів. Хворим за наявності фонових захворювань або тим, які приймали АБП у попередні 3 міс, призначають амоксицилін/клавуланат (Аугментин) разом із макролідами.

Макроліди потрібно обов'язково використовувати за підозри на мікоплазменну або хламідійну пневмонію. Оскільки мікоплазменна пневмонія є більш розповсюдженою в дітей старшого віку, то макроліди як основні АБП можуть бути використані в терапії в пацієнтів віком понад 5 років.

У стаціонарі дітям із супутніми захворюваннями або тим, які приймали протягом останніх 3 міс АБП, призначають інгібіторзахищені амінопеніциліни (амоксицилін/клавуланат) або цефуроксим

аксетил одночасно з макролідами, а у відділенні інтенсивної терапії – цефтріаксон, цефотаксим або цефоперазон/сульбактам + макролід.

Антибіотикотерапію хворих на ПП, які перебувають у стаціонарі, необхідно починати протягом перших 2 год після госпіталізації та протягом 1 год від моменту госпіталізації до відділення інтенсивної терапії. За наявності важких форм ПП або якщо дитина не здатна приймати їх перорально (наприклад, через блювання), АБП треба використовувати тільки внутрішньовенно. За покращення стану рекомендується пероральний прийом антибіотика; ступенева терапія передбачає двоетапне застосування антибіотиків: спочатку введення парентеральних препаратів, надалі перехід на пероральні одразу після стабілізації клінічного стану пацієнта.

Оптимальним варіантом ступеневої терапії є послідовне використання двох лікарських форм (для парентерального введення та прийому всередину) одного й того ж антибіотика. Можливе послідовне застосування препаратів, подібних за своїми антимікробними властивостями.

Перехід із парентерального на пероральний антибіотик здійснюють за стабілізації стану пацієнта, нормалізації температури та покращення клінічної картини пневмонії, на практиці – орієнтовно через 2-3 дні після початку лікування.

Завдяки ступеневій терапії скорочується тривалість перебування в лікарні, знижується вартість лікування, воно краще сприймається хворими.

У пацієнтів із тяжкою пневмонією комбінована антибіотикотерапія, тобто одночасне застосування двох АБП, забезпечує кращі результати, ніж монотерапія.

Оцінка ефекту від призначеного антибактеріального лікування проводиться через 24-48 год від початку терапії. Лікування пневмонії потребує використання достатніх доз ефективного антибіотика протягом оптимального періоду терапії. У більшості випадків тривалість терапії коливається в межах від 7 до 14 днів.

Індикаторами якості медичної допомоги в госпіталізованих хворих із ПП є: – обов'язкове рентгенологічне дослідження протягом 24 год із моменту госпіталізації;

– дослідження мокротиння, за тяжкої ПП – до початку антибіотикотерапії;

– бактеріологічне дослідження крові, введення АБП протягом перших 2 год із моменту госпіталізації;

– ступенева терапія, рекомендації з вакцинації хворих груп ризику.

Для оцінки якості не рекомендовано використовувати показники летальності, тривалості лікування, частоти ускладнень.

Таким чином, ефективність лікування ПП в першу чергу залежить від правильного та своєчасного емпіричного призначення АБП. Обираючи АБП, необхідно враховувати його ефективність і безпечність для здоров'я дітей.

Таблиця 2. Етіологія пневмоній у дітей та емпіричний вибір АБП

Вік хворого	Збудники, що найчастіше зустрічаються	Препарати вибору	Альтернативні препарати
Новонароджені	Стрептококи групи В, Enterobacteriaceae (E. coli та ін.)	Амоксицилін/клавуланат Ампіцилін/сульбактам ± аміноглікозид	Цефотаксим ± карбапенеми
Від 1 до 3 міс	Віруси, Enterobacteriaceae (E. coli та ін.), H. influenzae, C. trachomatis, S. aureus	Амоксицилін/клавуланат Ампіцилін/сульбактам ± макроліди	Цефалоспорини II-III покоління
Від 3 міс до 5 років	Віруси, S. pneumoniae, H. influenzae	Перорально: амоксицилін/клавуланат, макроліди	Перорально: цефуроксим ± макроліди Парентерально: ампіцилін, амоксицилін/клавуланат, цефалоспорини II-IV покоління, карбапенеми
Понад 5 років	S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae	Перорально: амоксицилін/клавуланат, макроліди	Перорально: цефуроксим Парентерально: амоксицилін/клавуланат, цефалоспорини II-IV покоління, карбапенеми, лінокзамід
Пневмонія, ускладнена плевритом і деструкцією	S. pneumoniae, H. influenzae, Enterobacteriaceae, S. aureus	Парентерально: амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам	Парентерально: цефалоспорини II-IV покоління, цефалоспорин + аміноглікозид, лінокзамід + аміноглікозид, карбапенеми