

В.Г. Майданник, академік НАМН України, д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 4  
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Антибіотикотерапія позалікарняної пневмонії у дітей: огляд сучасних клінічних рекомендацій

**П**невмонія залишається актуальною медико-соціальною проблемою. Епідеміологія позалікарняних пневмоній (ПП) на сучасному етапі характеризується тенденцією до зростання захворюваності та летальності в глобальному масштабі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно у світі серед дитячого населення діагностується 156 млн випадків захворювання на ПП (Rudan et al., 2008).

ПП діагностується приблизно у 20 з 1 тис. дітей 1-го року життя, в 34–40 з 1 тис. дітей дошкільного віку. У шкільному віці (5–9 років) її частота знижується до 20, а в підлітковому (9–15 років) – до 10 випадків на 1 тис. дітей (Denny, Clyde, 1986).

В останні роки, за статистикою Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та ВООЗ, на гострі ПП в Україні щороку хворіють від 90 до 140 тис. дітей (Rudan et al., 2013).

Пневмонія є частотою причиною смерті дітей віком до 5 років у всьому світі: щороку це захворювання зумовлює близько 1,8 млн летальних випадків у педіатричній популяції (ВООЗ, 2010). В Україні ПП в структурі дитячої смертності займає третє місце після перинатальної патології і вроджених вад розвитку.

Незважаючи на те що останнім часом були підготовлені сучасні клінічні рекомендації, їх впровадження затримується, в тому числі і в нашій країні. Тому метою даної роботи є ознайомити широке коло лікарів різних спеціальностей із сучасними підходами до антибактеріального лікування ПП у дітей.

Для оцінки значимості клінічних рекомендацій використовують загальноприйнятну шкалу (табл. 1).

Пневмонія – це гостре інфекційно-запальне захворювання паренхіми легень, що характеризується інфільтративними змінами легеневої тканини і дихальною недостатністю (ДН) (В.Г. Майданник і співавт., 2009). Гостра пневмонія у дітей проявляється інфекційним ураженням альвеол, що супроводжується запальною інфільтрацією паренхіми (нейтрофілами, макрофагами, лімфоцитами тощо), а також її ексудацією, водно-електролітними й іншими метаболічними порушеннями

з патологічними зсувами у всіх органах і системах дитячого організму (В.Г. Майданник і співавт., 2009).

Класифікація пневмонії у дітей (табл. 2) була затверджена на XII з'їзді педіатрів України «Сучасні проблеми клінічної педіатрії» (12–14 жовтня 2010 року, м. Київ).

За походженням розрізняють:

- позалікарняну (амбулаторну) – гостру пневмонію, що виникла в дитини у звичайних домашніх умовах;
- нозокоміальну (госпітальну) – пневмонію, що розвинулася після 48 год перебування дитини в стаціонарі за умови відсутності будь-якої інфекції на момент госпіталізації хворого до стаціонару або протягом 48 год після виписки;
- вентиляційну – пневмонію, що розвивається у хворих, яким проводиться штучна вентиляція легень (ШВЛ); залежно від часу розвитку вентиляційної пневмонії бувають ранні (виникають у перші 4 доби на ШВЛ) і пізні (понад 4 доби на ШВЛ);
- внутрішньоутробну (вроджену) – пневмонію, що виникає в перші 72 години життя дитини;
- аспіраційну – пневмонію, що виникає у хворих після документованого епізоду масивної аспірації або у хворих з факторами ризику щодо розвитку аспірації.

За клініко-рентгенологічною формою виділяють такі форми захворювання, як:

- 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 легень з локалізацією патологічного процесу переважно в інтерстиційній тканині.

За локалізацією пневмонія може бути:

- однібочна (лівобічна, правобічна; вказати сегмент чи частку);
- двобічна (вказати сегмент чи частку).

Ступінь тяжкості пневмонії визначають за вираженістю клінічних і лабораторно-функціональних проявів захворювання (табл. 3, 4).

Ступінь ДН – I, II, III.

Розрізняють неускладнену та ускладнену пневмонію (ускладнення токсичні, кардіореспіраторні, циркуляторні, гнійні, легеневі (деструкція, абсцес, плеврит, пневмоторакс); позалегеневі – остеомієліт, отит, менінгіт, пієлонефрит).

За перебігом може бути гострою (до 6 тиж) і затяжною (від 6 тиж до 8 міс).

S. pneumoniae (пневмокок) є найбільш частим бактеріальним збудником ПП у дітей (18–28% випадків). *Mycoplasma pneumoniae* (4–39% випадків) і *Chlamydia pneumoniae* (0–20%) посідають друге місце за частотою після S. pneumoniae серед дітей дошкільного та шкільного віку, хворих на пневмонію. *Haemophilus influenzae* виступає етіологічним чинником пневмонії у 5% дітей. Набагато рідше виявляються стрептокок групи А, золотистий стафілокок (*S. aureus*).

Віруси зумовлюють розвиток пневмонії у 14–35% випадків. Пневмонії вірусної етіології найчастіше зустрічаються в дітей до 5 років. Респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) є найбільш частою причиною пневмонії у дітей до 3 років. У молодших вікових групах



В.Г. Майданник

етіологічним фактором можуть виступати віруси парагрипу, грипу, аденовірус. Значна кількість епізодів пневмонії зумовлена мікст-інфекцією (8–40%).

Особливості етіологічної структури ПП залежно від віку дітей представлені в таблиці 5.

На підставі аналізу клінічних, лабораторних та інструментальних особливостей перебігу ПП у дітей були розроблені диференційно-діагностичні ознаки захворювання залежно від виду збудника (табл. 6, 7) (В.Г. Майданник, 2002; В.Г. Майданник і співавт., 2009; Durbin, Stille, 2008).

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

Досить часто (у 10–20% випадків) ПП може бути пов'язана з так званими атипичними збудниками (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), які потребують певних підходів до антибактеріальної терапії. Саме тому дуже важливо провести диференційну діагностику пневмонії, що викликана типовими й атипичними збудниками (табл. 7).

Загальні показання до госпіталізації хворих на пневмонію визначаються наступними ознаками: ускладнений перебіг захворювання, ДН II–III, нестабільна гемодинаміка, несприятливий преморбідний фон, супутні

Таблиця 1. Шкала градацій сили настанов (Schekell et al., 1999)

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

Таблиця 2. Класифікація пневмонії у дітей (Ю.Г. Антипкін, В.Г. Майданник, В.Ф. Лапшин і співавт., 2011)

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

Таблиця 3. 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

Таблиця 4. Індекс тяжкості пневмонії у дітей (Pneumonia Severity Index)

Клінічні ознаки	Ознака, балів	Лабораторні ознаки	Ознака, балів
Вік:			
<6 міс	+25	Лейкоцитоз	+10
>6 міс – 3 роки	+15	Лейкопенія	+20
3-15 років	+10	Анемія	+10
Супутні захворювання:		pH <7,35	+30
ВВС	+30	BUN >11 ммоль/л	+20
Гіпотрофія	+10	Hct <30%	+10
Патологія нирок	+10	СаО <sub>2</sub> <90%	+20
Імунodefіцитний стан	+10	КВП	+20
Порушення свідомості	+20	Мультилобарна інфільтрація на рентгенограмі	+15
Задихка	+20	ІТШ	+40
Ціаноз	+15	Плевральний ексудат	+30
Біль у грудній клітці	+10	Деструкція	+50
Токсична енцефалопатія	+30		
Температура тіла >39 або <36 °C	+15		
Тахікардія	+10		

Примітки: ВВС – вроджена вада серця; КВП – кардіоваскулярні порушення; BUN – залишковий азот; ІТШ – інфекційно-токсичний шок; Hct – гематокрит.

хронічні захворювання, несприятливі соціально-побутові умови, неефективність терапії через 24-36 год (A) (Bradley et al., 2011).

#### Антибактеріальна терапія

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

Разом із тим експерти Американського товариства з дитячих інфекційних хвороб (PIDS) та Американського товариства спеціалістів з інфекційних захворювань (IDSA) переконані, що не потрібно проводити антибактеріальну терапію дітям дошкільного віку з ПП, тому що велику кількість епізодів хвороби зумовлюють саме вірусні патогени (Bradley et al., 2011).

Неодмінними умовами надійної ерадикації мікроорганізмів при лікуванні пневмонії є:

- активність антибіотика відносно основних збудників;
- достатні концентрації антибіотика у вогнищах інфекції;
- підтримка концентрації, що пригнічує ріст бактерій упродовж 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.

2. Своєчасна оцінка ефективності стартової антибіотикотерапії – через 24-48 год після початку лікування (A) (Bradley et al., 2011).

3. За наявності позитивного ефекту від стартової терапії тривалість курсу не перевищує 7-10 днів (A) (Bradley et al., 2011). При ПП, викликаних певними збудниками, зокрема MRSA, може знадобитися більш тривале лікування, ніж у випадках, асоційованих з *S. pneumoniae* (A) (Zag et al., 2005; Bradley et al., 2011).

4. Антибіотики при ПП у дітей, що лікуються в амбулаторних умовах, можна призначати перорально, оскільки це безпечно й ефективно (A) (BTS, 2002). Парентеральне (внутрішньом'язове або внутрішньовенне) введення антибіотиків необхідно застосовувати, коли дитина не в змозі проковтнути пероральні форми (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 вентиляційних пневмоніях 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. Цефалоспорины III покоління активні відносно грамнегативної флори (але не лістерій), тому їх призначають при ентеробактеріальній пневмонії (разом з аміноглікозидами). При мікоплазмозі або хламідіозі застосовують макроліди (табл. 8).

Стартова емпірична терапія типових і атипичних позаликарняних пневмоній у дітей в амбулаторних і стаціонарних умовах відповідно до рекомендацій PIDS та IDSA наведена в таблиці 9.

При лікуванні в амбулаторних умовах амоксицилін слід використовувати як терапію 1-ї лінії для раніше здорових дітей дошкільного віку з I-II ступенем тяжкості позаликарняної пневмонії найвірогідніше бактеріального походження (A; B) (BTS, 2002; Bradley et al., 2011).

Крім того, амоксицилін слід використовувати як терапію 1-ї лінії для раніше здорових дітей шкільного віку та підлітків з пневмонією I-II ступеня тяжкості, вірогідно етіологічно пов'язаною зі *S. pneumoniae* (A; B) (BTS, 2002; Bradley et al., 2011).

У дітей віком до 5 років рекомендується використовувати високі дози амоксициліну

Таблиця 5. Етіологічна структура ПП у дітей залежно від віку

Вік	Збудник
0-6 міс	<i>E. coli</i> <i>S. agalactiae</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>S. aureus</i> <i>C. trachomatis</i> Віруси
6 міс – 5 років	<i>S. pneumoniae</i> (70-88%) <i>H. influenzae</i> типу b (до 10%) <i>M. pneumoniae</i> (15%) <i>C. pneumoniae</i> (3-7%) Віруси
Понад 6 років	<i>S. pneumoniae</i> (35-40%) <i>M. pneumoniae</i> (23-44%) <i>C. pneumoniae</i> (15-30%) <i>H. influenzae</i> типу b (рідко)

(90 мг/кг/добу) протягом 7-10 днів при позаликарняній пневмонії ймовірно бактеріального походження. Цей підхід охоплюватиме випадки, асоційовані з *S. pneumoniae* – найбільш поширеним збудником захворювання в дітей цього вікового діапазону (A) (Bradley et al., 2011).

Очевидним недоліком амінопеніцилінів є їхня повна беззахисність перед будь-якими β-лактамазами. Сьогодні 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). Наразі 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-лактамазо- та пеніциліназопродукуючих штамів *H. influenzae* (P.C. Козлов і співавт., 2010).

Таким чином, амоксицилін не активний по відношенню до атипичних бактерій та мікроорганізмів, які продукують β-лактамази. Одним з недоліків амінопеніцилінів є досить великий розмір таблеток. Крім того, кількість публікацій, в яких показана ефективність препарату, невелика, натомість зростає кількість повідомлень щодо частого виникнення антибіотикасоційованої діареї та алергічних реакцій.

Далі буде.



Таблиця 6. Диференційно-діагностичні ознаки ПП бактеріальної та вірусної етіології

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

Примітка: ГРЗ – гостре респіраторне захворювання.

Таблиця 7. Диференційно-діагностичні ознаки ПП, обумовленої типовими й атипичними збудниками

Ознаки	Пневмонія, викликана типовими збудниками	Пневмонія, викликана атипичними збудниками
Вік	Захворюваність підвищується з віком	Діти раннього віку
Супутні захворювання	Наявні	Відсутні
Початок захворювання	Раптовий	Поступовий розвиток
Респіраторні симптоми	Типові респіраторні симптоми (кровохаркання, гнійне мокротиння, плевральний біль)	Неспецифічні респіраторні симптоми (сухий кашель, легке диспное, свистячі хрипи)
Загальні симптоми	Значні системні порушення (лихоманка, озноб, слабкість)	Легкі або помірні загальні симптоми
Лабораторні показники	Лейкоцитоз, підвищення ШОЕ	Лейкоцитоз відсутній або незначний, підвищення ШОЕ
Рентгенографія	Гомогенні інфільтрати, часто ураження плеври	Вогнищеві, інтерстиціальні інфільтрати
Реакція на терапію β-лактамами антибіотиками	Хороша відповідь	Відповідь відсутня

Таблиця 8. Антибіотикотерапія пневмонії у новонароджених дітей

Форма пневмонії	Етіологія	Антибіотик	
		вибору	альтернативний
Рання вентиляційна	Стрептокок групи В, <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Listeria spp.</i> , <i>S. aureus</i>	Ампіцилін + аміноглікозид; ампіцилін/сульбактам + аміноглікозид	Цефотаксим + аміноглікозид
Пізня вентиляційна	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>S. aureus</i>	Цефтазидим + аміноглікозид; цефоперазон + аміноглікозид; антисиньогнійний пеніцилін + аміноглікозид	

Таблиця 9. Схема емпіричної антибактеріальної терапії позаликарняної пневмонії у дітей (Bradley et al., 2011)

Емпірична терапія		
Місце надання медичної допомоги	ПП бактеріальної етіології	ПП атипичної етіології
Амбулаторно		
Діти до 5 років	Амоксицилін: при I-II ступені тяжкості перорально по 90 мг/кг/добу у 2 прийоми. Альтернатива: амоксицилін/клавуланат (дозування за амоксициліном 90 мг/кг/добу у 2 прийоми)	Азитроміцин (перорально по 10 мг/кг 1 раз у 1-й день, потім по 5 мг/кг 1 р/добу протягом 4 днів)
Діти віком понад 5 років	Амоксицилін: при I ступені тяжкості перорально по 45 мг/кг/добу у 2 прийоми; при II ступені тяжкості перорально по 90 мг/кг/добу у 2 прийоми, але не більше 4 г/добу. У дітей з передбачуваною бактеріальною ПП, які не мають клінічних, лабораторних і рентгенографічних доказів того, що відрізняє бактеріальну ПП від атипичної ПП, макроліди можуть бути додані до β-лактамних антибіотиків для емпіричної терапії. Альтернатива: амоксицилін/клавуланат (дозування за амоксициліном 90 мг/кг/добу у 2 прийоми; максимальна доза 4 г/добу)	Азитроміцин (перорально по 10 мг/кг 1 раз у 1-й день, потім по 5 мг/кг 1 р/добу протягом 4 днів). Максимальна доза азитроміцину в 1-й день 500 мг, потім 250 мг протягом 4 днів)
Стаціонарно (незалежно від віку)		
Повна вакцинація проти <i>Haemophilus influenzae</i> типу b і <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; мінімальна локальна резистентність до пеніциліну інвазивних штамів пневмокока; супутні захворювання; прийом антибіотиків в останні 3 міс	Ампіцилін або пеніцилін G. Альтернатива: цефтріаксон (по 50-100 мг/кг/добу в 1-2 прийоми) або цефтріаксон/сульбактам (по 50-70 мг/кг/добу цефтріаксону в 1-2 прийоми) або цефотаксим (по 150 мг/кг/добу в 3 прийоми). Додатково ванкомицин або кліндаміцин при підозрі на MRSA	Азитроміцин (на додаток до β-лактамних антибіотиків, якщо діагноз атипичної пневмонії є сумнівним). Альтернатива: кларитроміцин або еритроміцин, доксицилін для дітей віком >7 років; левофлоксацин для дітей, які досягли статевої зрілості або з непереносимістю макролідів
Неповна вакцинація проти <i>Haemophilus influenzae</i> типу b і <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; значна локальна резистентність до пеніциліну інвазивних штамів пневмокока; ускладнена пневмонія	Цефтріаксон (по 50-100 мг/кг/добу в 1-2 прийоми в/в) або цефтріаксон/сульбактам (по 50-70 мг/кг/добу цефтріаксону в 1-2 прийоми в/в). Додатково ванкомицин (по 40-60 мг/кг на добу в 3-4 прийоми в/в) або кліндаміцин (по 40 мг/кг/добу в 3-4 прийоми в/в) при підозрі на MRSA Альтернатива: левофлоксацин (по 16-20 мг/кг/добу у 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	Азитроміцин (на додаток до β-лактамних антибіотиків, якщо діагноз під сумнівом). Альтернатива: кларитроміцин або еритроміцин, доксицилін для дітей віком >7 років; левофлоксацин для дітей, які досягли статевої зрілості або з непереносимістю макролідів