

Клинические рекомендации

Clinical guidelines

УДК 616.24-053.2

**КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ З ПОЗИЦІЇ
ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ****В.Г. Майданник, Є.О. Ємчинська****Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна****Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children on evidence-based medicine****Maidannyk V.G., Emchinskaya E.A.****Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**

Evidenced-based guidelines for management of children with community-acquired pneumonia (CAP) include the reasonableness of the different approaches to the diagnosis and treatment of CAP. This approach will allow to develop a rational algorithm for examination and treatment in children with CP in outpatient or hospital. Clinical guidelines based on analysis research of problems of community-acquired pneumonia in children over the last 10 years in domestic and foreign literature. Recommendation include new reviews of foreign recommendations on the management of children with community-acquired pneumonia from a position of evidence-based medicine

Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии у детей с позиции доказательной медицины**Майданник В.Г., Емчинская Е.А.****Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина**

В настоящих клинических рекомендациях по диагностике и лечению внебольничной пневмонии (ВП) у детей, приведена обоснованность различных подходов к диагностике и лечению ВП с позиций доказательной медицины, что позволит разработать рациональный алгоритм по обследованию и терапии у детей с ВП в амбулаторных и стационарных условиях. Рекомендации базированы на основании тщательного анализа опубликованных данных по проблеме негоспитальной пневмонии у детей за последние 10 лет исследований в отечественной и зарубежной литературе, включая новые зарубежные рекомендации по ведению детей с внебольничной пневмонией с позиции доказательной медицины.

Адреса для кореспонденції:

Майданник Віталій Григорович – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; м. Київ, вул. Л. Толстого, 10, Тел./факс: +38(044) 238-22-31., 067-910-06-03; e-mail: maidannyk@gmail.com

Пневмонія залишається актуальною медико-соціальною проблемою. Епідеміологія позалікарняних пневмоній на сучасному етапі характеризується тенденцією до зростання захворюваності та летальності в усьому світі. За даними ВООЗ щорічно в світі діагностується 155 мільйонів випадків захворювання на позалікарняну пневмонію серед дитячого населення. Позалікарняна пневмонія діагностується приблизно у 20 з 1000 дітей першого року життя, у 34-40 з 1000 дітей дошкільного віку, в шкільному віці (5-9 років) знижується до 20, а в підлітковому віці (9-15 років) її частота знижується до 10 випадків на 1000 дітей [54]. За статистикою Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, на гострі позалікарняні пневмонії в Україні щорічно хворіє близько 80 000 дітей. Пневмонія є частою причиною смерті дітей у віці до п'яти років у всьому світі. Так, у світі від пневмонії щорічно помирає близько 1,8 млн. дітей (ВООЗ, 2010). В Україні позалікарняна пневмонія в структурі дитячої летальності займає третє місце після перинатальної патології і вроджених вад розвитку.

Для оцінки значимості настанов використовували шкалу, яка наведена нижче.

Шкала градацій сили настанов (Schekell 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	Ila, 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

1. ТЕРМІНОЛОГІЯ

Пневмонія - це гостре інфекційно-запальне захворювання паренхіми легенів, що характеризується інфільтративними змінами легеневої тканини і дихальною недостатністю [20].

Гостра пневмонія у дітей проявляється інфекційним ураженням альвеол, що супроводжується запальною інфільтрацією паренхіми (нейтрофілами, макрофагами, лімфоцитами тощо), а також її ексудацією, водно-електролітними та іншими метаболічними порушеннями з патологічними зсувами у всіх органах і системах дитячого організму [20].

2. КЛАСИФІКАЦІЯ

Класифікація пневмонії у дітей (табл.1) затверджена

на XII з'їзді педіатрів України «Сучасні проблеми клінічної педіатрії» (12-14 жовтня 2010 року, Київ).

2.1. 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 у перші 4 доби на ШВЛ) і пізні (після 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.

Таблиця 1

Класифікація пневмонії у дітей (Ю.Г. Антипкін, В.Г. Майданник, В.Ф. Лапшин та співавт., 2011) [9]

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	ДНІ	Гострий (до 6 тижнів)
Нозокоміальна (госпітальна)	Сегментарна	Ускладнена: кардіореспіраторні; циркуляторні; гнійні;	II	ДНII		
Вентиляційна: -рання -пізня	Лобарна (крупозна)	Двобічна (вказати сегмент(и) чи частку)	III	ДНIII		Затяжний (від 6 тижнів до 8 міс.)
Аспіраційна	Інтерстиціальна		IV			
При імунodefіциті			V			
Внутрішньо-утробна (природжена)			-легеневі (деструкція, абсцес, плеврит, пневмоторакс); -позалегеневі (остеомиеліт, отит, менінгіт, пієлонефрит та ін.)			

2.2. 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 тканині.

2.3. За локалізацією:

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

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

2.4. 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 (коротко-часна)
IV	91 – 130	8.2	Госпіталізація
V	>130	29.2	Госпіталізація

Оцінка тяжкості визначається вираженістю клінічних і лабораторно-функціональних проявів захворювання (табл. 2 і 3).

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

2.6. Ускладнення:

- Неускладнена

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

Таблиця 3
Індекс тяжкості пневмонії у дітей (Pneumonia Severity Index)

Клінічні ознаки	Бали	Лабораторні ознаки	Бали
Ознака		Ознака	
Вік:		Лейкоцитоз	+10
< 6 міс.	+25	Лейкопенія	+20
> 6 міс. – 3 роки	+15	Анемія	+10
3-15 років	+10	pH <7,35	+30
Супутні захворювання:		BUN >11 ммоль/л	+20
BBC	+30	Hct <30%	+10
Гіпотрофія	+10	SaO2 <90%	+20
Патологія нирок	+10	КВП	+20
Імунодефіцитний стан	+10	Мультилобарна інфільтрація на рентгенограмі	+15
Порушення свідомості	+20	ІТШ	+40
Задихка	+20	Плевральний екссудат	+30
Ціаноз	+15	Деструкція	+10
Біль в грудній клітині	+10		
Токсична енцефалопатія	+30		
Температура тіла >39 або <36°C	+15		
Тахікардія	+10		

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

2.7. За перебігом:

- Гостра (до 6 тижнів)

- Затяжна (від 6 тиж. до 8 міс.)

3. Етіологія і патогенез

S. pneumoniae (пневмокок) є найбільш частим бактеріальним збудником позагоспітальної пневмонії у дітей (18 – 28%). *Haemophilus influenzae* виступає етіологічним чинником пневмонії у 5% дітей. Набагато рідше причиною пневмонії є стрептокок групи А, золотистий стафілокок (*S. aureus*). *Mycoplasma pneumoniae* (4-39%) і *Chlamydia pneumoniae* (0-20%) знаходиться на другому місці по зустрічальності, після *S. pneumoniae*, серед дітей дошкільного та шкільного віку, хворих на пневмонію. Віруси зумовлюють розвиток пневмонії у 14-35% випадків. Пневмонії вірусної етіології найбільш часто зустрічаються у дітей до 5 років. Респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) є найбільш частою причиною пневмонії у

дітей до 3 років. У молодших вікових групах етіологічним фактором можуть виступати віруси парагрипу, грипу, аденовірус. Значна кількість захворювань на пневмонію зумовлена мікст-інфекцією (8-40%).

Загальна етіологічна структура позалікарняної пневмонії у дітей представлена в табл. 4.

Таблиця 4
Етіологічна структура позалікарняної пневмонії у дітей

Вид збудника	Розповсюджені збудники	Рідкісні збудники
Бактерії	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Staphylococcus pyogenes</i> , анаеробна флора, <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Legionella</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Мікоплазми	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Не зустрічаються
Хламідії	<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>
Найпростіші	Не зустрічаються	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
Віруси	Респіраторно-синцитіальний вірус, вірус грипу типу А, В, вірус парагрипу 1, 2 та 3, аденовірус, риновірус	Вірус герпесу 3 типу, ентеровіруси (Коксакі та ЕCHO), цитомегаловірус, Ебштейн-Бар вірус
Гриби	Не зустрічаються	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Variotii Zaaminelli</i>

Особливості етіологічної структури позалікарняної пневмонії залежно від віку дітей представлені табл. 5.

Таблиця 5
Етіологічна структура позалікарняної пневмонії у дітей залежно від віку

Вік	Збудник
0 – 6 місяців	<i>E. coli</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. trachomatis</i> , віруси
6 місяців - 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
Старше 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)

Виникнення, розвиток, перебіг і наслідки пневмонії залежать від вірулентних властивостей збудника і від ступеня імунної реакції макроорганізму на інфекцію. У патогенезі пневмонії розрізняють декілька послідовних фаз розвитку патологічного процесу [13]:

- I фаза - проникнення мікроорганізмів та первинної альтерації;
- II фаза - активація процесів неспецифічного запалення;
- III фаза - активація процесів вільнорадикального окислення;
- IV фаза - порушення патофізіологічних механізмів регуляції дихання;
- V фаза - дихальна недостатність і порушення недихальних функцій легенів;

- VI фаза - метаболічні і функціональні порушення органів і систем.

У першій фазі патогенезу відбувається проникнення збудника пневмонії в легенева тканину інгаляційним, бронхогенним, гематогенним і лімфогенним шляхами. При цьому віруси, що проникають у покривний епітелій бронхів, викликають первинну альтерацію (пошкодження) війчастих та бокаловидних клітин. Це призводить до порушення механізму очищення та мукоциліарного кліренсу (гіперсекрецію в'язкого трахеобронхіального секрету) бронхів та розвиток обструкції. Крім того, віруси порушують функції нейтрофілів, макрофагів, Т-лімфоцитів, тим самим пригнічують місцевий імунний захист. Ці механізми полегшують проникнення бактерій до вогнища запалення.

Друга фаза патогенезу - стадія неспецифічного запалення. Первинна альтерація активує систему комплементу за альтернативним шляхом. Це призводить до часткового бактеріолізу, підвищення проникливості капілярів і активної міграції поліморфно-ядерних (ПМЯ) лейкоцитів і нейтрофілів до вогнища запалення (хемотаксис). З іншого боку, хемотаксис і продукція прозапальних цитокінів індукуються активованими фагоцитами. Активація чинника Хагемана запускає систему гемокоагуляції (розвиток мікротромбозу, ДВС-синдрому та порушення мікроциркуляції) та калікреїн-кінінову систему. Брадикінін та інші базисні пептиди посилюють підвищення проникливості судин і викликають скорочення гладкої мускулатури, особливо гладких міжальвеолярних м'язів, підсилюючи обструкцію.

Інфільтрація ПМЯ-лейкоцитами призводить до виділення великої кількості лізосомальних ферментів (еластаза, колагеназа, протеази і супероксид-аніон), які знищують фагоцитовані мікроорганізми, що проникли в епітеліальну клітину. Це разом з активацією тригерних систем (калікреїн-кінінова, гемокоагуляції, комплементу тощо) призводить до вторинної альтерації легеневої тканини і розширення зони пошкодження.

У подальшому за альтерацією розвивається ексудація з наступним розвитком набряково-запальних змін у бронхах (обструкція набряково-запального генезу), інтерстиціальній та альвеолярній тканинах.

В результаті пошкодження стінок легених капілярів, перш за все їх базальної мембрани, в альвеоли проникає ексудат з високим вмістом білків і формених елементів крові, утворюється запальна інфільтрація паренхіми легенів.

Запалення відіграє важливу роль у знищенні збудника і у виробленні як місцевого, так і загального імунітету та в елімінації продуктів розпаду. Складний комплекс специфічних імунних механізмів проти інфекційного захисту забезпечує кілінг мікробних патогенів.

У третій фазі захворювання спостерігається активація перекисного окислення ліпідів, що призводить до окислення ненасичених жирних кислот клітинних мембран і

фосфоліпідів сурфактанта, який вистилає внутрішню поверхню альвеол. Дефіцит сурфактанта знижує поверхневий натяг альвеол (розвиваються мікро- і макроателектази), підвищує транссудацію рідини до альвеол і порушує газообмін.

У четвертій фазі патогенезу подальше прогресування захворювання пов'язане з порушенням центральної регуляції дихання, вентиляції легенів, транспорту кисню через альвеолярно-гемічний бар'єр, перфузії легенів і тканинного дихання. Зрештою це призводить до диспное, гіпоксії і гіпоксемії, а надалі - до формування дихальної недостатності.

Залежно від провідного фізіологічного механізму виділяють чотири форми гіпоксії:

- гіпоксична (дихальна) - результат фізіологічних розладів легеневого апарату (патологія вентиляції, дифузії тощо). Характерна ознака - низьке напруження кисню в артеріальній крові;
- циркуляторна - виникає при порушенні транспорту кисню кровотоком (ішемія, застійне повнокрів'я органів). Характерна ознака - збільшення артеріовенозної різниці вмісту кисню;
- гемічна - пов'язана з недостатньою кількістю гемоглобіну (анемія) або його нездатністю зв'язувати кисень. Характерна ознака - високе напруження pCO_2 (мм рт.ст.) при низькому вмісті кисню;
- гістотоксична (тканинна) - обумовлена нездатністю тканин утилізувати кисень у зв'язку з ураженням ферментативних або енергетичних систем. Характерна ознака - різке скорочення артеріовенозної різниці вмісту кисню.

Мобілізація компенсаторних механізмів триває від декількох годин до 1-1,5 доби і клінічно проявляється підвищенням температури тіла, тахікардією, задишкою, посиленням обміну речовин і метаболічних ресурсів.

У п'ятій фазі патогенезу пневмонії в результаті раніше розвинутої обструкції дихальних шляхів, альтерації і альвеолярної ексудації, порушення дифузії газів і гемодинаміки в легенях формується дихальна недостатність. У цій фазі патогенезу спостерігається порушення не дихальних функцій легенів (очисна, імунна, екскреторна, метаболічна, гемодинамічна, секреторна, регуляції водно-електролітного балансу тощо).

Наслідки порушення цих численних функцій виявляються в наступній, шостій, фазі патогенезу захворювання, яку називають фазою метаболічних і функціональних порушень органів і систем організму. Для цієї фази характерна розгорнута клінічна картина захворювання з порушенням численних біохімічних і фізіологічних процесів, функціонального стану органів і систем організму.

Повний зворотний розвиток змін при катаральній і фібринозній формах запалення займає в середньому 3 тижні. Сегментарна пневмонія, що розвивається в умовах ателектазу, має тенденцію до формування фіброзної трансформації.

Патогенез порушень серцево-судинної системи при пневмонії можна схематично описати таким чином: токсикоз і ДН → спазм артерій малого кола кровообігу → легенева гіпертензія і підвищене навантаження на праві відділи серця → зниження скоротливої здатності міокарда → порушення периферичної гемодинаміки, розлад мікроциркуляції. Функціональні порушення легеневого кровотоку можуть зберігатись до 6-8 тижнів.

При тяжкій пневмонії виникають енергетично - динамічна недостатність міокарда (синдром Хеггліна), дегенеративні зміни в м'язі серця і судинах, підвищення проникливості капілярів.

Складний і багатоступеневий патогенетичний механізм обумовлює різноманітність клінічної картини пневмонії і необхідність виділення різних класифікаційних груп захворювання.

3. ДІАГНОСТИКА ПНЕВМОНІЇ

3.1 Клінічна діагностика

Клінічні симптоми типових позалікарняних пневмоній:

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

При огляді слід звернути увагу на характерні ознаки пневмонії:

- Явища дихальної недостатності без ознак обструкції (табл. 6) – 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.

Таблиця 6

Клініко-лабораторна характеристика дихальної недостатності при пневмонії

Ступінь ДН	Клінічна характеристика	Показник спірометрії	Показник газового складу крові
I	Задишка при фізичному навантаженні. Ціаноз пероральний, що посилюється при неспокій. П/Д=2,5:1, тахікардія, АТ у нормі	ХОД збільшений, ЖЄЛ і ДО знижені	Газовий склад змінений мало (знижене SaO ₂ до 90%)
II	Задишка у стані спокою, постійна. Ціаноз пероральний, обличчя і рук - постійний. АТ підвищений. Тахікардія. П/Д=2-1,5:1	ХОД збільшений ЖЄЛ знижена більше, ніж на 25-30%	SaO ₂ складає 70-85%. Дихальний або метаболічний ацидоз
III	Задишка значна (частота дихання вища за 150% від норми). Ціаноз генералізований. АТ знижений. П/Д варіює	ХОД знижений, ЖЄЛ і ДО знижені більше, ніж на 50%	SaO ₂ нижче за 70%. Декомпенсований змішаний ацидоз

Примітка: ДО – дихальний об'єм; ЖЄЛ – життєва ємність легень; ХОД – хвилинний об'єм дихання; П – частота пульсу; Д – частота дихання; АТ – артеріальний тиск.

- 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 атипових 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.

3.2. Допоміжні діагностичні критерії:

3.2.1. Лабораторні методи дослідження

- Загальний аналіз крові:

Вірогідність позалікарняної пневмонії бактеріальної етіології у дітей досить висока за наявності лейкоцитозу (особливо понад 20х10⁹/л), нейтрофілозу та прискореної ШОЕ, особливо коли це пов'язується з лихоманкою вище 39°C [C] [45], але цей зв'язок не був зареєстрований у всіх дослідженнях [A]. При атипових 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] [43].
- Визначення показників гострої фази запалення: підвищення рівня СРП, прокальцитоніну, сіалових кислот має не тільки діагностичне значення, скільки може бути показником ефективності лікування [C] [43].

3.2.2. 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] [43].
- 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 унаслідок сумації окремих дрібних вогнищ [106].

Дітям з клінічними ознаками пневмонії рекомендується проводити рентгенографію органів грудної клітки, якщо: клінічні результати є неоднозначними, підозрюються ускладнення, такі як плевральний випіт, або пневмонія є тривалою і не реагує на протимікробні препарати [А] [43].

Рентгенографія органів грудної клітки є не обов'язковою при неускладненій позалікарняній пневмонії при лікуванні в амбулаторних умовах [А] [43].

Рентгенографія органів грудної клітки в двох проекціях (задньопередній і бічний) повинна бути проведена у хворих з підозрою або документованою гіпоксемією, або значним респіраторним дистресом, а також при підозрі на ускладнений перебіг пневмонії [А] [43].

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 [А].

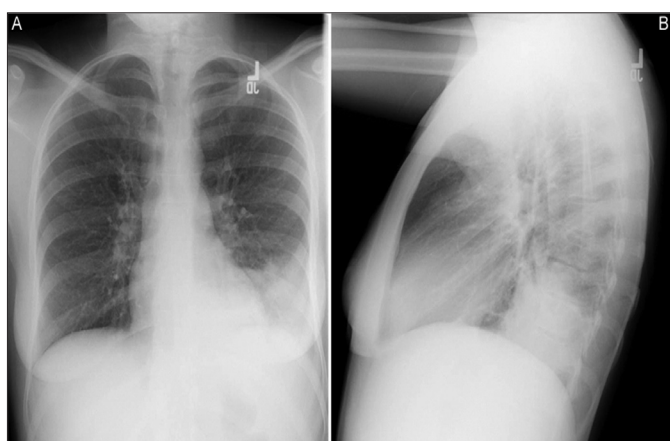


Рис.1. А – передньо-задня рентгенограма дитини: наявність інфільтрату в лівій нижній частці; В – бічна рентгенограма тієї ж дитини з наявністю інфільтрату в лівій нижній частці

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 [А].

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 [А].

- Комп'ютерна фоноспірографія (рекомендовано):

Фоноспірографічні критерії вогнищевої пневмонії: підвищення частотного діапазону основних дихальних шумів не менше, ніж на 22% на вдиху та на 83% на видиху при спокійному диханні дитини (жорстке дихання); наявність в кінці кожної фази вдиху групи високоінтенсивних широ-

космугових імпульсних спектральних складових з частотою 90-1100 Гц (крепітація).

Фоноспірографічні критерії сегментарної (полісегментарної) пневмонії: зниження частотних характеристик основних дихальних шумів не менше, ніж у 1,5-2 рази та їх інтенсивності не менше, ніж в 1,3-1,7 рази (ослаблене везикулярне дихання); наявність в кінці кожної фази вдиху групи високоінтенсивних широкосмугових імпульсних спектральних складових з частотою 150-1200 Гц (крепітація).

- Комп'ютерна томографія (КТ) проводиться хворим з підозрою на пневмонію за показаннями. КТ проводиться при ураженні верхніх часток, лімфатичних вузлів, межистіння, зменшенні об'єму частки, підозрі на абсцедування, були, при неефективності адекватної антибактеріальної пневмонії [82]. Як відомо, КТ – це поширене дослідження, засноване на комп'ютерній реконструкції зображення, яке отримується завдяки круговому скануванню об'єкта 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 стислі терміни (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 бронхіальної 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, перикарда, ребер, крупних кровоносних судин. 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 [8] [82].



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 запаленням 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, грибковими та паразитарними захворюваннями, аномаліями розвитку органів дихання [8, 33, 34].

- **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, визначати локалізацію, протяжність, структуру, виявляти можливі ускладнення (деструкція, плевральний випіт, ателектаз), проводити динамічний моніторинг за перебігом захворювання в процесі лікування і після клінічного одужання [7, 46].

При вогнищевій формі пневмонії на ехограмі, на думку різних авторів [7, 46, 96], можлива візуалізація вогнища інфільтрації 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 вогнищеві 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 субплевральних розташованих кровоносних судин.

При вогнищєво-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 [1]. При доплєровському картуванні в ураженому фрагменті простежується судинний малюнок, виявляються ділянки ішемії легеневої тканини, що свідчить про інфільтративну стадію захворювання та максимальну загрозу формування вог-

нищ деструкції [1]. При наявності такої ехографічної картини ультразвуковий контроль доцільно проводити з частотою 1 раз на 2 дні. У 30% хворих при ураженні часток виявляються набряк прилеглої плеври і потовщення плевральних листків [7, 46, 97].

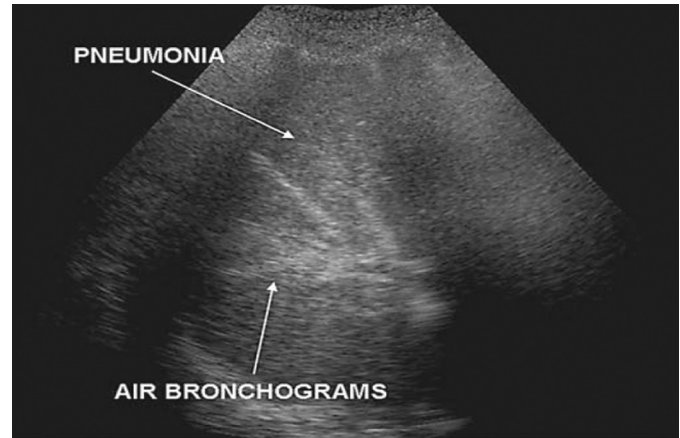


Рис.3. Лобарна пневмонія у 11-річної дитини. Феномен «повітряної бронхограми» виявляється в зоні ураження, як розгалуження ехогенності структури [96]

Перше УЗД дослідження легенів і плевральних порожнин доцільно проводити дітям з тяжкими пневмоніями і плевропневмонією відразу при надходженні до стаціонару, безпосередньо після виконання стандартного рентгенологічного дослідження легень у 2 проекціях. У період реконвалесценції при формуванні фібріноторакса проводити ехографічне дослідження легенів доцільно 1 раз в 10 днів [1].

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% [1, 96].

3.2.3. Етіологічна діагностика:

- Фарбування мокроти або бронхіального ексудату за Грамом і бактеріологічний посів (посів матеріалу з носа - не інформативний) [С] [43].
- Імунофлюоресцентні методи (деякі віруси) [В] [45].
- 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 самотійній 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] [43].

- Тести на виявлення антигенів у сечі не рекомендуються для діагностики пневмококової пневмонії у дітей через можливість хибнопозитивних результатів [А] [43].

Таблиця 7

Діагностична схема при першому огляді дитини з гострим респіраторним захворюванням

Клінічна ситуація	Тактика ведення хворого
Якщо під час огляду дитини, незалежно від рівня температури і за відсутності обструкції, є:	- тахіпное - втягнення міжреберних проміжків - стогнуче (крекчуче) дихання - ціаноз носогубного трикутника - ознаки токсикозу
Якщо у дитини немає ознак, зазначених у пункті 1, але є:	- температура 38°C, яка триває більше, ніж 3 дні - локальні фізикальні ознаки пневмонії (асиметрія хрипів)
Якщо у дитини з ГРЗ та з ознаками бронхіальної обструкції є:	- асиметрія хрипів - запальні зміни в гемограмі
Якщо у дитини з ГРЗ є:	- фебрильна температура впродовж 1-2 днів - відсутність вказаних вище ознак

Таблиця 8

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 плевральний), в 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 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 потре-

бують певних підходів до антибактеріальної терапії. Саме тому дуже важливо провести диференціальну діагностику пневмонії, що викликана «типovими» і «атиповими» збудниками (табл.9).

Таблиця 9

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	Діти раннього віку
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 диспное, 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

Загальні показання до госпіталізації хворих на пневмонію [А] [43]:

- ускладнений перебіг захворювання;
- ДН II-III, нестабільна гемодинаміка;
- несприятливий преморбідний фон;
- супровідні хронічні захворювання;
- несприятливі соціально-побутові умови;
- неефективність терапії через 24-36 год.

Показання до госпіталізації у дітей раннього віку [А] [45]:

- SaO₂ <92%, ціаноз;
- частота дихання >70 за хв.;
- утруднене дихання;
- переривчастий апное, рохкання;
- відмова від годування;

Показання до госпіталізації у дітей старшого віку [А] [45]:

- SaO₂ <92%, ціаноз;
- частота дихання >50 за хв.;
- утруднене дихання;
- рохкання;
- ознаки зневоднення;

4. ЛІКУВАННЯ ПНЕВМОНІЙ

Постільний режим рекомендують тільки на гарячковий період. Швидка зворотна динаміка клінічних симптомів, особливо після нормалізації температури

тіла, дозволяє переводити дитину на загальний режим [4, 5]. Обов'язкове провітрювання приміщень. Знижений в перші дні апетит швидко відновлюється, що робить зайвою дієту, але потрібне призначення вітамінів.

Лікування пневмонії повинно бути комплексним і передбачає:

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

4.1. Фармакотерапія

4.1.1. 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.
2. Своєчасна оцінка ефективності стартової антибіотикотерапії: через 24-48 годин після початку лікування [A] [43].
3. Тривалість антибіотикотерапії. За наявності позитивного ефекту від стартової терапії тривалість курсу не перевищує 7-10 днів [A] [43]. При позалікарняних пневмоніях, що викликані певними збудниками, зокрема, MRSA, може знадобитися більш тривале лікування, ніж у тих випадках, що викликані *Streptococcus pneumoniae* [A] [43, 107].
4. Шляхи введення антибіотиків. Антибіотики при позалікарняній пневмонії у дітей, що лікуються в амбулаторних умовах, можна призначати перорально, оскільки це безпечно та ефективно [A] [45]. Парентеральне (внутрішньом'язове або внутрішньовенне) вве-

дення 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] [45].

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.

Таблиця 10

Антибіотикотерапія пневмонії у новонароджених дітей

Форма пневмонії	Етіологія	Антибіотик	
		Вибору	Альтернативний
Рання ВАП	Стрептокок групи В, 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	

вати захищений сульбактамом ампіцилін. Цефалоспорины III покоління активні відносно грам-негативної флори (але не лістерій), тому їх призначають при ентеробактеріальній пневмонії (разом з аміноглікозидами). При мікоплазмозі або хламідіозі застосовують макроліди (табл.10).

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] [67].

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 пневмонією, тому що вірусні патогени відповідають за велику кількість клінічних хвороб [чітка рекомендація; докази високої якості] [43].

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 і стаціонарних умовах наведена в табл.11.

Схема емпіричної антибактеріальної терапії позалікарняної пневмонії у дітей (Bradley et al., 2011)

Місце надання медичної допомоги	Емпірична терапія	
	Позалікарняна пневмонія бактеріальної етіології	Позалікарняна пневмонія атипової етіології
Амбулаторно		
Діти до 5 років	Амоксицилін: - при I-II ступені тяжкості перорально по 90 мг/кг на добу в 2 прийоми. Альтернатива: амоксицилін клавуланат (дозування по амоксициліну 90 мг/кг/добу в 2 прийоми)	Азитроміцин (перорально по 10 мг/кг один раз в 1-й день, потім по 5 мг/кг один раз на добу протягом 4 днів).
Діти старше 5 років	Амоксицилін: - при I ступені тяжкості перорально по 45 мг/кг на добу в 2 прийоми; - при II ступені тяжкості перорально по 90 мг/кг на добу в 2 прийоми, але не більше 4 г/добу. Дітям з передбачуваною бактеріальною ПП, які не мають клінічних, лабораторних та рентгенографічних доказів того, що відрізняє бактеріальну ПП від атипової ПП, макроліди можуть бути додані до β-лактамних антибіотиків для емпіричної терапії. Альтернатива: амоксицилін клавуланат (дозування по амоксициліну 90 мг/кг/добу в 2 прийоми; максимальна доза 4 г/добу).	Азитроміцин (перорально по 10 мг/кг один раз в 1-й день, потім по 5 мг/кг один раз на добу протягом 4 днів). Максимальна доза азитроміцину в 1 день 500 мг, потім 250 мг протягом 4 днів).
Стационарно (незалежно від віку)		
Повна вакцинація проти Haemophilus influenzae типу b і Streptococcus pneumoniae; мінімальна локальна резистентність до пеніциліну інвазивних штамів пневмококка; супутні захворювання; прийом антибіотиків в останні 3 міс.	Ампіцилін або пеніцилін G. Альтернативно: цефтріаксон (по 50-100 мг/кг на добу в 1-2 прийоми) або цефтріаксон/сульбактам (по 50-70 мг/кг на добу цефтріаксона в 1-2 прийоми) або цефотаксим (по 150 мг/кг на добу в 3 прийоми) Додатково ванкоміцин або кліндаміцин при підозрі на MRSA	Азитроміцин (на додаток до β-лактамних антибіотиків, якщо діагноз атипова пневмонія викликає сумнів). Альтернативи: кларитроміцин або еритроміцин, доксициклін для дітей > 7 років; левофлоксацин для дітей, що досягли статевої зрілості, або які не можуть переносити макроліди.

Примітка: ПП – позалікарняна пневмонія.

При лікуванні в амбулаторних умовах амоксицилін слід використовувати в якості терапії першої лінії для раніше здорових дітей дошкільного віку з I-II ступенем тяжкості позалікарняної пневмонії, з найбільшою вірогідністю бактеріального походження [A; B] [43, 45].

Крім того, амоксицилін слід використовувати в якості терапії першої лінії для раніше здорових дітей шкільного віку та підлітків з I-II ступенем тяжкості пневмонії, вірогідно етіологічно пов'язаної зі *S. pneumoniae* [A; B] [43, 45].

У дітей віком до 5 років рекомендується використовувати високі дози амоксициліну (90 мг/кг/добу) протягом 7-10 днів при позалікарняній пневмонії ймовірно бактеріального походження. Ця процедура буде охоплювати *S.pneumoniae*, найбільш поширеного збудника захворювання у дітей цього вікового діапазону [A] [43].

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 [70, 97]. На даний момент амінопеніциліни повністю втратили значення в лікуванні інфекцій, викликаних стафілококами і бактеріями роди-

ни 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* [11].

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 [67] в якості альтернативи амоксициліну було запропоновано використовувати амоксицилін, цефалоспорины (цефподоксим, цефиксим, цефаклор та ін.) та макроліди (кларитроміцин, еритроміцин, азитроміцин) [B].

Оскільки *M. pneumoniae* або *C. pneumoniae* є менш поширеною причиною позалікарняної пневмонії у дітей у віці до 5 років, макроліди не вважаються препаратами першої лінії [C] [47]. Макроліди можуть бути додані до амоксициліну через 24-48 годин, якщо тоді підозрюється пневмонія, викликана *M. pneumoniae*

або *S. pneumoniae* (рис.4). Це дозволить уникнути надмірного використання макролідів у цій віковій групі і одночасно адекватно захистити маленьку дитину від пневмонії, викликаній стійким штамом *S. pneumoniae* [A] [47].

Дітям з передбачуваною бактеріальною позалікарняною пневмонією, які не мають клінічних, лабораторних та рентгенографічних доказів того, що відрізняє бактеріальну позалікарняну пневмонію від атипової, макроліди можуть бути додані до β -лактамних антибіотиків для емпіричної терапії [A] [43].

При позалікарняній пневмонії, призначаючи емпіричну терапію, необхідно враховувати, що макроліди необхідно застосовувати при захворюванні хламідійної і мікоплазменної етіології, при неускладненій пневмонії I-II ступеня тяжкості, установленій або ймовірній етіології (з урахуванням чутливості збудника), неефективності β -лактамних антибіотиків та їх непереносимості [C] (рис.1) [17, 21, 43].

Дітям у віці 5 років і старше, хворим на позалікарняну пневмонію, можна використовувати макроліди, які можуть охоплювати *M. pneumoniae* і *S. pneumoniae*, найбільш поширених етіологічних чинників захворювання серед дітей цієї вікової групи. Тривалість лікування становить від 7 до 10 днів, хоча може бути призначений п'ятиденний курс азитроміцину [A] [107].

Останнім часом спостерігається зростання резистентності збудників позалікарняної пневмонії у дітей до макролідів, зокрема азитроміцину. Так, якщо у 2000 році в США до комбінації азитроміцин+цефотаксим були резистентними лише 3% збудників позалікарняної пневмонії, то у 2009 році – 18,5% [41]. В Японії резистентність до макролідів зросла з 5% у 2003 році до 39% у 2008 році [84]. В Китаї при позалікарняній пневмонії у дітей, що була викликана *Mycoplasma pneumoniae*, резистентність до азитроміцину виявлена у 98% хворих [39]. В цілому у Південно-Східній Азії резистентність збудників позалікарняної пневмонії до азитроміцину становить 35%.

На підставі аналізу антибіотикорезистентності пневмококів, результатів клінічних досліджень та існуючих рекомендацій можна зробити наступні висновки з приводу ролі азитроміцину у лікуванні позалікарняної пневмонії [25, 50]. По-перше, враховуючи високу активність азитроміцину щодо основних збудників позалікарняної пневмонії, особливо пневмокока та гемофільної палички, і зростаючу роль атипівих збудників в етіології захворювання, азитроміцин залишається засобом вибору у хворих на пневмонію I-II ступеня тяжкості (рис.4), що не вимагає госпіталізації (5-денний курс лікування). По-друге, у хворих на тяжку позалікарняну пневмонію препарат є засобом вибору в поєднанні з бета-лактамними антибіотиками. По-третє, поява внутрішньовенної форми азитроміцину (сумамеду) розши-

рює терапевтичні можливості лікаря завдяки застосуванню сучасної технології лікування - ступінчастої терапії. Однак парентерально можна застосовувати азитроміцин лише з 16-річного віку. По-четверте, унікальні двофазні імуномодуючі/протизапальні властивості азитроміцину модифікують імунну відповідь, що підвищує вроджену здатність організму до антиінфекційного захисту [21, 25, 89].

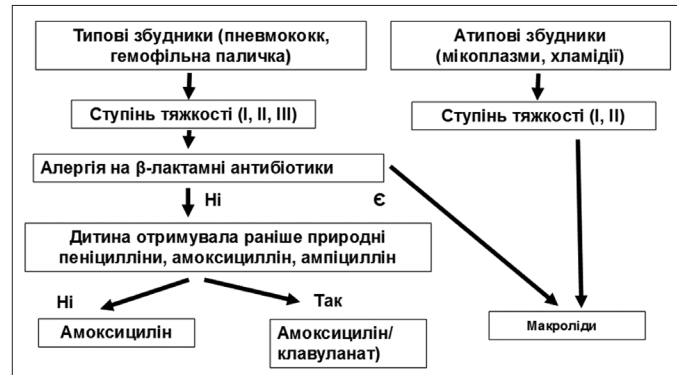


Рис.4. Емпіричний вибір стартової антибактеріальної терапії при неускладненій позалікарняній пневмонії у дітей

Аналіз клініко-бактеріологічних досліджень переконливо свідчить, що азитроміцин не слід застосовувати для лікування гострого фарингіту, гострого отиту середнього вуха або пневмонії у дітей, в іншому здорових, за винятком таких випадків, як використання в якості терапії другої лінії при алергії на бета-лактами, що представляє загрозу життю, для лікування гострого фарингіту, викликаного бета-гемолітичним стрептококом групи А, чутливим до макролідів [87]. Азитроміцин можна також застосовувати для лікування пневмонії, викликаній атипівими бактеріями [12, 15]. Хоча переконливих доказів для такого використання поки недостатньо, азитроміцин рекомендується в подібних випадках в Канаді та США [87]. Крім того, азитроміцин можна застосовувати для лікування нетяжкої пневмонії з первинними ознаками атипової бактеріальної пневмонії: підгострий початок, сильний кашель, мінімальний лейкоцитоз і нелобарний інфільтрат, як правило, у дітей шкільного віку [87].

Інтерес до застосування кларитроміцину при позалікарняній пневмонії обумовлений тим, що він діє як на *S.pneumoniae*, так і на атипівих збудників - *M.pneumoniae*, *S. pneumoniae* і *L.pneumophila* [17, 23, 29, 86]. До безперечних переваг кларитроміцину можна віднести високі концентрації в легеневій тканині, добру переносимість і зручність застосування, а також продемонстровану в десятках досліджень клінічну та мікробіологічну ефективність [29]. Як показують дослідження, за ефективністю кларитроміцин не поступався препаратам порівняння - бета-лактамним антибіотикам і респіраторним хінолонам. Причому, незважаючи на зростаючу у світі резистентність *S. pneumoniae*, клінічні дослідження першої половини 1990-х рр. і початку нинішнього століття свід-

чать про подібну клінічну та бактеріологічну ефективності [29].

Як відомо, кларитроміцин – напівсинтетичний антибіотик, похідне еритроміцину А. Його антибактеріальна дія зумовлена пригніченням синтезу білка чутливих бактерій за рахунок зв'язування його з 50S рибосомальною субодиницею останніх. Кларитроміцин продемонстрував високу активність *in vitro* відносно багатьох штамів мікроорганізмів, які часто є збудниками як амбулаторних, так і госпітальних інфекцій.

Кларитроміцин виявляє високу мікробіологічну активність відносно грам-позитивних мікроорганізмів (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococci* (група C,F,G), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, альфа-гемолітичні стрептококи). Крім того, кларитроміцин досить активний відносно таких грам-негативних мікроорганізмів, як *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Pasteurella multocida*. В літературі відзначається його висока мікробіологічна активність до інших мікроорганізмів (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum* тощо), а також мікобактерій та анаеробних мікроорганізмів [17, 23, 29, 90, 108].

Кларитроміцин швидко і добре всмоктується з травного тракту. Мікробіологічно активний 14(R)-гідроксикларитроміцин утворюється при першому проходженні через печінку. Їжа істотно не впливає на біологічну доступність препарату. Величина абсолютної біодоступності становить приблизно 50%. Хоча фармакокінетика кларитроміцину нелінійна, стабільні концентрації встановлюються протягом 2 послідовних днів прийому [17, 23, 90, 108]. Після 2-3-денного прийому 250 мг кларитроміцину двічі на день у плазмі крові встановлювалися стабільні концентрації. В середньому вони становили 1 мкг/мл для кларитроміцину і 0.6 мкг/мл – для 14-гідроксикларитроміцину. Період напіввиведення для кларитроміцину і метаболіту дорівнював 3-4 год. і 5-6 год. відповідно. Вік пацієнтів не впливає на фармакокінетичні параметри кларитроміцину.

Концентрації кларитроміцину в тканинах організму в кілька разів вище, ніж в сироватці крові, крім ЦНС. У тонзиллярній і легеневої тканинах спостерігаються більш підвищені концентрації кларитроміцину, ніж в інших тканинах.

Що стосується лікування позаликарняної пневмонії у дітей, то в літературі є дещо інші рекомендації щодо дозування кларитроміцину. Зокрема, деякі автори з метою лікування позаликарняної пневмонії у дітей рекомендують призначати кларитроміцин в добовій дозі по 10-15 мг/кг, розділений на 2 прийоми [76, 87].

Таким чином, кларитроміцин поряд з азитроміцином є

препаратом вибору при етіотропній терапії позаликарняної пневмонії, що викликана *S.pneumoniae* і *M. pneumoniae*, а також рекомендується у разі неефективності стартової терапії бета-лактамами антибіотиками [29].

При госпіталізації дітей, хворих на позаликарняну пневмонію, при умові їх повної вакцинації проти *Haemophilus influenzae* типу b і *Streptococcus pneumoniae*, мінімальній локальній резистентності до пеніциліну інвазивних штамів пневмококка, наявності супутніх захворювань та прийомі антибіотиків в останні 3 міс. для лікування призначають ампіцилін або пеніцилін. Альтернативно можна призначати цефтріаксон (по 50-100 мг/кг на добу в 1-2 прийоми) або цефтріаксон/сульбактам (по 50-70 мг/кг на добу цефтріаксона в 1-2 прийоми) або

цефотаксим (по 150 мг/кг на добу в 3 прийоми). Додатково призначають ванкоміцин або кліндаміцин при підозрі на MRSA.

Однак в нашій країні спостерігається надзвичайно низький рівень та неповна вакцинація проти *Haemophilus influenzae* типу b і *Streptococcus pneumoniae*. Крім того, в умовах значної локальної резистентності до пеніциліну інвазивних штамів пневмококка та ускладненій пневмонії показано призначення цефтріаксону (по 50-100 мг/кг на добу в 1-2 прийоми в/в) або цефтріаксон/сульбактам (по 50-70 мг/кг на добу цефтріаксона в 1-2 прийоми в/в). Додатково призначають ванкоміцин (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) при підозрі на MRSA. Альтернативно призначають левофлоксацин (по 16-20 мг/кг/добу 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).

Серед цефалоспоринів використовують цефподоксим проксетил, який є діючою речовиною препарату цефодокс [72].

Цефодокс – напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик III покоління для перорального застосування. Цефодокс справляє бактерицидну дію на широке коло грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* (включаючи пеніциліназопroduкуючі, але не метицилінрезистентні штами), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus spp.* (групи C, F, G), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (включаючи бета-лактамазопroduкуючі штами), *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* (в т.ч. пеніциліназопroduкуючі штами), *Proteus mirabilis*, *Citrobacter diversus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, анаеробів (*Peptostreptococcus magnus*) та ін. [3, 64].

Бактерицидна дія цефодоксу обумовлена його здатністю до ацетилювання мембранних транспептидаз клітин-

ної стінки мікроорганізмів. Внаслідок цього порушується утворення клітинних стінок мікроорганізмів, що діляться. До цефодоксу малочутливі анаероби та нечутливі більшість штамів ентерококів, клостридій, мікоплазм, легіонел, хламідій, метицилін-резистентні штами стафілококів. Цефподоксим не руйнується β -лактамазами грамнегативних бактерій [3, 64].

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 у 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 [61].

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

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 [72].

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 тяжкості захворювання та визначається лікарем індивідуально для кожного хворого.

В Україні проведені дослідження показали, що при позалікарняній пневмонії на фоні терапії цефодоксом виявлено високий позитивний клінічний ефект у 88% хворих дітей, а помірний – у 10,2% [2]. Це проявлялось зменшенням інтоксикації та респіраторної симптоматики. При цьому стійка нормалізація температури спостерігалась 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 хорошу переносимість у дітей [2].

Таким чином, проведені дослідження свідчать 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 амокцициліну.

Необхідно також зазначити, що на основі окремих досліджень встановлено, що тривалість антимікробного лікування позалікарняної пневмонії у дітей становить 7-10 днів, але у випадках важкого або ускладненого перебігу захворювання може становити понад 14 днів [1b] [58, 68, 71].

Що стосується позалікарняної пневмонії вірусної етіології, то противірусна хіміотерапія абсолютно виправдана при грипі в перші 24-48 годин від початку хвороби. Лікування після 48 годин симптоматичної грипозної інфекції може мати клінічну користь тільки у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання [43]. З цією метою при грипі А і В дітям стає 4 місяців призначають осельтамівір (таміфлю), а починаючи з 7 років можна призначати занамівір (реленза) по 2 інгаляції (табл.13). На інші віруси, що не виділяють нейрамінідази, ці препарати не діють. Тривалість курсу противірусної терапії становить 5 днів [100].

Слід зазначити, для досягнення максимальної користі лікування противірусними препаратами, їх призначення не слід відкладати до підтвердження позитивних результатів досліджень на грип. Негативні результати діагностичних досліджень на грип, особливо експрес аналіз на антигени, не виключають остаточно захворювання грипом [43].

Емпірична терапія позалікарняної пневмонії гриппозної етіології (Bradley et al., 2011)

Лікарський засіб	Форма випуску	Рекомендовані дози
Осельтамівір (таміфлю)	75 мг капсула; 60 мг/5 мл суспензія	Призначають дітям у віці 4-8 міс: по 6 мг/кг/день за 2 прийоми; дітям 9-23 міс: 7 мг/кг/день в 2 прийоми; старше ≥ 24 міс: ~ 4 мг/кг/день в 2 прийоми протягом 5 днів: при масі тіла ≤ 15 кг: 60 мг/день в 2 прийоми; при масі тіла $>15-23$ кг: 90 мг/день в 2 прийоми; при масі тіла $>23-40$ кг: 120 мг/день в 2 прийоми; при масі тіла >40 кг: 150 мг/день в 2 прийоми
Занамівір (реленза)	5 мг на інгаляцію, використовуючи дискхалер	≥ 7 років: 2 інгаляції (10 мг total per dose), двічі на день протягом 5 днів
Амантадін (сім-метрел)	100 мг таблетка; 50 мг/5 мл суспензія	Дітям віком 1-9 років: 5-8 мг/кг/день в якості разової добової дози або в 2 прийоми; не повинна перевищувати 150 мг/добу дітям 9-12 років: 200 мг/добу в 2 прийоми (не вивчений у вигляді одноразової дози)
Римантадін (флумадін)	100 мг таблетка; 50 мг/5 мл суспензія	Не схвалений FDA для лікування у дітей, але опубліковані дані вказують на безпеку та ефективність суспензії у дітей: 1-9 років: 6,6 мг/кг/добу (не більше 150 мг/кг/добу) в 2 прийоми; дітям ≥ 10 років: 200 мг/д, як разової добової дози або в 2 прийоми

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:

- 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;
- не порушена 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 (табл.9). В подальшому, за наявності відповідних показань, можна переходити на пероральний прийом препарату цефодокс.

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.

Оцінка ефективності антибактеріальної терапії. Повний ефект: зниження температури тіла менше $37,5^{\circ}\text{C}$ 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 наростають або зменшуються.

Частковий ефект: збереження фебрильної температури тіла після зазначених вище термінів при зменшенні ступеня прояву токсикозу, задишки, покращенні апетиту і відсутності негативної рентгенологічної динаміки. Спостерігається зазвичай 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.

4.1.2. Патогенетична терапія

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 [67].

Необхідно пам'ятати, що у немовлят та дітей з гіпоксією ціаноз може не проявлятися. Тільки збудження дитини

може служити ознакою гіпоксії [D] [67]. 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] [67].

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] [67, 81].

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 [81].

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 [6, 24, 30]. Зараз відомо більше 100 біологічно активних речовин, що відносяться до сімейства цитокінів [78].

Цитокіни відіграють провідну роль у розвитку запальної реакції при гострих респіраторних захворюваннях. Так, найпершою ланкою, яка включається у відповідь на проникнення в організм інфекційного агента, є продукція α - та β -інтерферону, фактора некрозу пухлини (ФНП), різних інтерлейкінів (у тому числі IL-1 та IL-2) (рис.5).

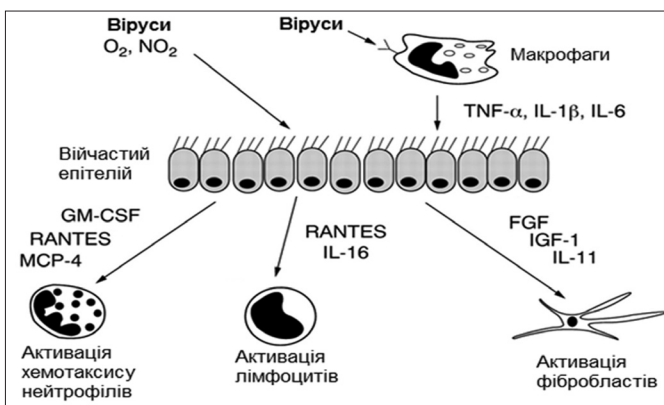


Рис.5. Роль цитокінів у формуванні запалення при ГРВІ
RANTES – regulated upon activation, normal T cells expressed and secreted;

FGF – фактор росту фібробластів;

GM-CSF – granulocyte-macrophage colony stimulating factor;

MCP – monocyte chemoattractant protein;

IGF – інсуліно-подібний фактор росту;

TNF – фактор некрозу пухлини;

IL – інтерлейкіни

Підвищення рівня ІЛ-6 викликає індукцію лихоманки, а також Th2 імунну відповідь; інтерферон, ІЛ-1, ІЛ-4, ФНП- α - посилюють експресію молекул адгезії ICAM 1; ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6 - підвищують секрецію муцину, ІЛ-8 – посилює хемотаксис та ін. Крім того, інтерферон та ФНП- α підвищують експресію цитозольної фосфоліпази A2, а ІЛ-4 посилює активність 5-ліпооксигенази - ферментів циклу арахідонової кислоти, що беруть безпосередню участь у синтезі простагландинів і лейкотрієнів (табл. 14).

Таблиця 13

Біологічна дія цитокінів при гострих респіраторних інфекціях

Цитокіни	Функція при ГРВІ
INF- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-4	Посилюють експресію молекул адгезії ICAM-1
TNF- α , IL-1 β , IL-6	Підвищують секрецію муцину
TNF- α	Стимулюють активність NO-синтази, пірогенна дія
TNF- α , IL-1 β	Посилюють секрецію IL-6, IL-8, IL-11
IL-6	Індукують Th2 імунну відповідь, пірогенна дія
INF- γ	Посилюють експресію HLA-DR, активують NK-клітини
IL-4	Посилюють активність 5- ліпооксигенази
IL-8	Посилюють хемотаксис, маркер ураження нижніх дихальних шляхів

Такий механізм розвитку ранньої імунної відповіді при гострих респіраторних інфекціях було підтверджено в ряді наукових робіт. В дослідженні за участю 19 добровольців, які були експериментально заражені вірусом грипу A/Texas/36/91 (H1N1) були вивчені рівні інтерлейкінів (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8), інтерферону- α (IFN α), трансформуючого фактор росту β (TGF- β) і фактора некрозу пухлин α (TNF- α) в динаміці перебігу захворювання. В результатах дослідження було встановлено, що рівні IL-6 та IFN- α різко підвищувались вже на 2-й день, а їх концентрація безпосередньо корелювала з вірусними титрами, рівнем лихоманки, секрецією слизу і багатьма іншими ознаками ГРВІ. Підвищення рівня TNF α відзначалось на 3-4 день на фоні зниження вірусних титрів та ознак запалення. IL-8 підвищувався на 4-6 день та був пов'язаний з патологічними змінами нижніх дихальних шляхів. В іншому дослідженні, виконаному за участю 273 дітей у віці до 1 року, була продемонстрована залежність між етіологією респіраторної інфекції і підвищенням вмісту певних цитокінів. При цьому було показано, що найбільш значуще рівень всіх цитокінів підвищується при грипі.

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 [51]. При цьому відбувається вивільнення низькомолекулярних медіаторів запалення, таких як гістамін, простагландини та ін., відповідаль-

них 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 проникності за рахунок скорочення ендотеліальних клітин, що призводить до розвитку ексудації та набряку. Крім того, гістамін викликає хемотаксис еозинофілів і гальмування функцій Т-лімфоцитів [10].

Значна 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 Е2 здатний потенціювати розвиток набряку, викликаного гістаміном або брадикиніном.

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 Н1-рецепторів з розвитком гіперсекреції за рахунок підвищення концентрацій іонів натрію та хлору, а також збільшення кількості міжклітинної рідини.

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 гострих респіраторних інфекцій повинно включати патогенетичну терапію, спрямовану на зменшення проявів запалення дихальних шляхів, відновлення мукоциліарного кліренсу та покращення функції зовнішнього дихання. У зв'язку з цим актуальним є застосування цілеспрямованої протизапальної терапії в лікуванні гострих респіраторних інфекцій у дітей.

Останнім часом в лікуванні запальних захворювань бронхолегеневої системи провідне місце займає ереспал (фенспірида гідрохлорид) виробництва компанії «Серв'є» (Франція).

На відміну від інших препаратів, які використовуються в терапії запальних захворювань респіраторного тракту та мають обмежену селективну дію, дія фенспіриду спрямована майже на всі патогенетичні механізми розвитку та прогресування запальної реакції в дихальних шляхах

[69] (рис.6). Ереспал за своєю хімічною будовою та фармакологічними властивостями не є стероїдним препаратом, або «класичним» НПЗП.

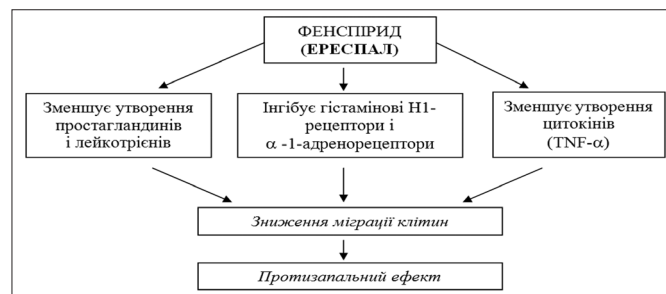


Рис.6. Дія фенспіриду на різні етапи запального процесу при ГРЗ (А.В. Почивалов, С.А. Нікіфорова, 2002) [28]

Фенспірид є антагоністом гістамінових Н1-рецепторів та α-1-адренорецепторів [60, 69]. Препарат блокує Н1-гістамінові рецептори, зменшуючи цим біологічну дію гістаміну - спазм гладкої мускулатури бронхів, набряк слизової оболонки, катаболізм арахідонової кислоти [55, 73, 97]. У тій же концентрації фенспірид блокує α-1-адренорецептори, що призводить до бронходилатації [36, 65, 69]. Блокада α-1-адренорецепторів супроводжується пригніченням активності секреторних клітин бронхіального дерева зі зниженням кількості бронхіального секрету [40, 67, 73, 75]. Доведено, що фенспірид інгібує утворення цГМФ (Cyclic guanosine monophosphate) і цАМФ (Cyclic adenosine monophosphate), які є вторинними посередниками у внутрішньоклітинній сигнальній трансдукції, таким чином знижуючи вище зазначені реакції слизових оболонок дихальних шляхів [69].

Крім того, було доведено, що фенспірид знижує утворення ейкозаноїдів (лейкотрієнів та простагландинів) та прозапальних цитокінів. Так, фенспірид інгібує активність фосфоліпази А2, шляхом блокади транспорту іонів Са⁺⁺ в клітину [63], на відміну від стероїдних препаратів, що посилюють синтез білка-інгібітора. Дефіцит іонів кальцію гальмує активність фосфоліпази А2, тим самим уповільнює каскад трансформації арахідонової кислоти та зниження утворення простагландинів, лейкотрієнів і тромбоксанів [10]. В результаті зменшується запальна реакція слизових оболонок за рахунок нормалізації процесів на рівні мікроциркуляторного русла.

Ереспал уповільнює секрецію цитокінів, насамперед фактора некрозу пухлини (TNF-α), який має виражену прозапальну дію та стимулює секрецію муцину епітеліальними клітинами бронхіального дерева [52, 53, 78]. Крім того, фенспірид інгібує утворення факторів хемотаксису та ІЛ-8, тим самим знижує міграцію клітин до вогнища запалення, що значно уповільнює процеси альтерації респіраторного епітелію [94].

Також фенспірид знижує утворення перекису

водню і пригнічує продукцію малонового діальдегіду в осередку запалення. При цьому препарат не діє шляхом прямого руйнування вільних радикалів, а, ймовірно, діє на ранню стадію клітинної продукції останніх [95].

Таким чином, діючи на основні патогенетичні механізми, що призводять до розвитку запальної реакції в дихальних шляхах, ереспал (фенспірид) зменшує ступінь прояву клінічних симптомів при ГРЗ: зменшує набряк слизової оболонки бронхів; знижує гіперсекрецію слизу; прокрощує мукоциліарний транспорт; зменшує гіперреактивність бронхів та ступінь обструкції дихальних шляхів; робить кашель більш ефективним [26, 27, 28, 31, 32, 35, 92].

Нами [18] було вивчено клінічну ефективність та переносимість ереспалу у дітей, хворих на позалікарняну пневмонію. Всі діти, разом з етіотропною та симптоматичною терапією, отримували патогенетичну терапію, яка включала застосування ереспалу.

У хворих з вогнищевою бронхопневмонією, які отримували ереспал, також відзначалась позитивна динаміка клінічного стану. Зокрема, до 3 дня від початку лікування у більшості хворих нормалізувалась температура тіла, значно зменшилися катаральні явища. Незважаючи на те, що кашель до цього часу зберігався практично у всіх хворих (у 90%), його характер змінювався. Як правило, він ставав значно м'якшим, більш продуктивним і рідким, а до 7 дня лікування кашель був відсутній у 64% хворих. Крім того, у даній групі пацієнтів відзначалася швидка і стабільна позитивна динаміка у хворих з обструкцією. До 7 дня зберігалися аускультативні зміни дихання у 60% дітей, тоді як вологі хрипи і крепітація були практично відсутні (рис. 7).

Таким чином, аналіз динаміки клінічної симптоматики при всіх вивчених захворюваннях свідчить, що ефект ереспалу спостерігається з 3-4 доби, досягаючи максимуму до 8-10 доби від початку терапії.

В ході дослідження була відмічена добра переносимість препарату. Так, тільки у 6,6% дітей відзначалися нестійкі диспептичні розлади, які швидко зникали на тлі відміни препарату.

Ереспал випускається у вигляді двох форм: таблетки, що містять 80 мг фенспіриду, і сироп у флаконі по 150 мл (в 1 мл сиропу міститься 2 мг фенспіриду). Рекомендована доза препарату складає 4 мг/кг/добу.

Ереспал (фенспірид) добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а максимальна концентрація (С_{max}) препарату в плазмі досягається через 6 годин після прийому препарату всередину. Період напіввиведення фенспіриду складає 14-16 годин незалежно від шляху введення. Виводиться препарат переважно із сечею нирками (90%) і через кишечник - 10% [83].

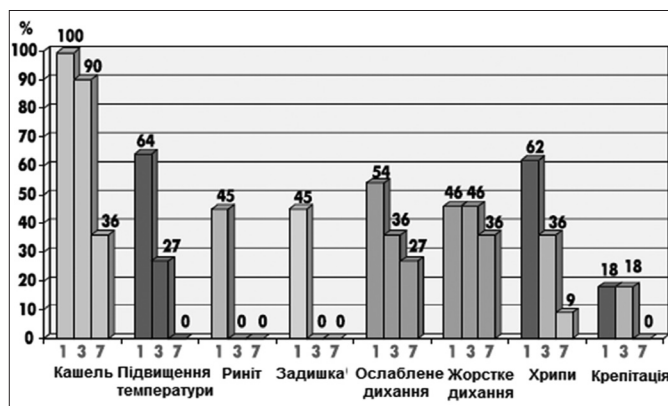


Рис. 7. Частота симптомів гострої вогнищевої бронхопневмонії у дітей в динаміці лікування з включенням ереспалу на 1, 3 і 7-й день спостереження

Протипоказанням до застосування ереспалу є непереносимість будь-якого зі складових препарату.

Режим дозування ереспалу: призначається дітям з розрахунку по 2 мл/кг маси тіла в день у сиропі або 4 мг/кг маси тіла в день у таблетках: діти до 2 років (маса тіла до 10 кг) отримують 2-4 чайні ложки (або 10-20 мл) сиропу на добу в 4 прийоми за 15-20 хвилин до їжі щоденно; діти старше 2 років (маса тіла більша 10 кг) отримують 2-4 столові ложки сиропу (або 30-60 мл) на добу в 4 прийоми за 15-20 хвилин до їжі щоденно; діти старше 14 років - 2-3 таблетки на добу в 3 прийоми. Тривалість курсу складає 7-14 днів. Вікові обмеження для призначення препарату відсутні.

Недавні дослідження показали, що рівні прозапальних цитокінів, таких як IL-6, IL-8, IL-10, IL-1β, фактор некрозу пухлини (TNF)-α і інтерферон (INF-γ) були значно підвищені при позалікарняній пневмонії і їх рівень корелює з тяжкістю захворювання [48]. Рівні цитокінів в сироватці крові були значно вищі у пацієнтів з пневмококовою пневмонією [57]. Вважають, що локальний синтез відповідних цитокінів може відігравати певну роль у пригніченні та усуненні первинної інфекції. Але надмірна системна запальна відповідь при позалікарняній пневмонії може сприяти пошкодженню легень та інших органів. Це може призводити до сепсису, пошкодженню легень та гострого респіраторного дистрес-синдрому і пов'язана з поганим прогнозом і високою летальністю [48, 49]. Встановлено, що зниження рівнів цитокінів відбувається паралельно з призначенням терапії ГКС [57]. Таким чином, пригнічення системної запальної реакції може поліпшити клінічний перебіг позалікарняної пневмонії. З цією 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 [99].

Проте нещодавно експерти Кохрейновської групи [48, 49] 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 [48] 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, було використано різний підхід для аналізу даних: стандартний метод аналізу для Кохрейновської групи [48] і систематичний огляд відповідно до системи GRADE [99].

Одночасно з цим автори обох аналізів приходять до висновку, що підстав для твердження про значні побічні ефекти короточасного 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) [48, 99].

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 галузі. По-четверте, що робити при початково вірусній пневмонії, зокрема, викликаний 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.

У літературі з'явилися дані про 3257 дорослих пацієнтів з позалікарняною пневмонією, діагностованою за період з червня 1997 р. по січень 2008 р., серед яких 260 пацієнтам (8%) призначалися ГКС в середній дозі 36 мг/добу [93]. У пацієнтів, яким призначалися ГКС, зазначалося більше супутніх захворювань (дихальної системи - 59% vs 38%, серцево-судинної патології - 29% vs 16%), був більш тяжкий перебіг пневмонії (оцінка за шкалою *Pneumonia Severity Index* або шкалою *Fine IV - V* - 76% vs 50%) і вони частіше отримували інгаляційні глюкокортикоїди (36% vs 15%) і попередню антибактеріальну терапію (31% vs 23%) (всі відмінності статистично достовірні, $P < 0,01$). При цьому рівень летальності (6% vs 7%, $P = 0,43$) і час до стабілізації клінічного стану (4 дні vs 5 днів, $P = 0,11$) між групами не відрізнялися, в той час як тривалість госпіталізації була достовірно тривалішою в групі застосування ГКС (9 днів vs 6 днів, $P < 0,01$) [93].

Таким чином, даний аналіз показав відсутність кореляції між застосуванням ГКС і летальним результатом або термінами стабілізації стану пацієнта незалежно від тяжкості захворювання і кумулятивної дози ГКС, проте їх використання приводило до подовження тривалості перебування в стаціонарі. Основними причинами використання ГКС були наявність хронічної патології дихальної системи і тяжкий перебіг пневмонії, однак дане лікування не впливало на летальність або на клінічну стабільність стану пацієнта. Навпаки, призначення ГКС приводило до подовження термінів госпіталізації [93]. У той же час в групі пацієнтів, які отримували ГКС, не було зареєстровано збільшення летальності, як передбачалося початково на підставі оцінки тяжкості стану пацієнтів за шкалою PSI. У зв'язку з цим вплив призначення ГКС на результати лікування позалікарняної пневмонії потребує подальшого вивчення в рамках РКД.

Регідратаційна терапія. Значних втрат рідини при пневмонії немає (крім втрат на перспірацію), тому оральна регідrataція призначається за фізіологічної потреби у всіх хворих з неускладненою пневмонією та у 80-90% хворих з ускладненою пневмонією. Перевага віддається оральній (відпоюванню) регідrataції. Об'єм рідини на

добу для дітей до року з урахуванням грудного молока або молочних сумішей становить 140-150 мл/кг маси.

З цією метою рекомендується використовувати глюкозо-сольові розчини, зокрема регідрон та регідрон оптім (компанія Orion Pharma, Фінляндія). Вказані розчини є ефективними препаратами для фізіологічного відновлення водно-електролітного балансу при інтоксикації у пацієнтів з перших днів життя. Регідрон та регідрон оптім містять таку кількість речовин на 1 л розчину:

	Регідрон		Регідрон оптім	
	г	ммоль/л	г	ммоль/л
Натрію хлорид	3,5	59,9	1,3	
Калію хлорид	2,5	33,5	0,75	
Натрію цитрат	2,9	11,2	1,45	
Глюкоза	10	55,5	6,75	75
Na+		71,2		75
K+		33,5		20
Cl-		93,5		65
Цитрат		11,2		10

Глюкоза сприяє абсорбції солей і цитратів, що допомагає збалансувати кислотно-лужний стан крові. Крім того, цитрати беруть участь у корекції балансу при метаболічному ацидозі. Осмолярність вказаних розчинів досить низька. Так, регідрон має осмолярність 260 мОсм/л, а регідрон оптім - 245 мОсм/л, що відповідає стандартам ВООЗ та ESPGAN. При цьому ефективність розчинів для регідrataції зі зниженою осмолярністю добре доведена. Крім того, концентрація натрію дещо нижча (щоб запобігти розвитку гіпернатріємії), а вміст калію вище (для швидшого відновлення рівня калію). Фармакокінетика води, електролітів і глюкози відповідають природній фармакокінетиці цих речовин в організмі.

Регідрон та регідрон оптім швидко і ефективно відновлюють глюкозо-сольовий баланс, зменшуючи симптоми інтоксикації і зневоднення. Обсяг готового розчину регідрон (1 л) і регідрону оптім (0,5 л) є оптимальними для пероральної регідrataції при інтоксикації у дітей будь-якого віку. Важливо, що регідрон оптім, який застосовують маленьким пацієнтам, має лимонний смак. Вказані розчини безпечні під час вагітності, лактації та у дітей з перших днів життя.

Пацієнтам з інтоксикацією та тяжкою 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 відзначатися 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 [67]. 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 [С] [67]. Надто важливо не перевантажувати хворого введенням рідини [С] [45].

4.1.3. Симптоматична терапія

Муколітичні препарати. Одним з 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 ліквідувати 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 з лікувального 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 [19].

Вивчення ефективності та безпеки проспану у клінічних дослідженнях дозволило визначити муколітичну активність препарату, рівноєфективну синтетичному муколітику амброксолу. Препарат пригнічує синтез медіаторів запалення (зокрема зворотно 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 [19].

Препарат має високу доказову базу і вивчений на клітинному та молекулярному рівнях. У дослідженнях на ізольованих клітинах епітелію легень, за допомогою флуоресцентної кореляційної спектроскопії, було доведено, що α -гедерин, компонент сухого екстракту з листя

плюща, що міститься в сиропі від кашлю проспан, опосередковано впливає на регуляторні механізми симпатичної нервової системи [105]. При стимуляції $\beta 2$ -адренорецепторів катехоламінами (адреналіном) збільшується продукція сурфактанту, активізується мукоциліарний кліренс і, що важливо, розслаблюються гладкі м'язи бронхів. Доведено, що α -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 [105]. Одночасно з цим процесом в 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 [105].

У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що α -гедерин має високу здатність до проникнення. α -гедерин — діюча речовина екстракту плюща, активує неферментні антиоксидантні захисні механізми печінки та пригнічує системи цитохрому P450 і його ізоензимів, що сприяє розвитку гепатопротекторної дії проспану [22].

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 [22, 62]. 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.

Необхідно звернути увагу ще на дуже важливий аспект застосування проспану для симптоматичного лікування позалікарняної пневмонії у дітей. На сьогодні відомо понад 150 видів плюща, а тому різні екстракти мають різний склад активних інгредієнтів (рис.8). На рис.8 наведені результати газохроматографічного аналізу стандартизованого сухого екстракту листя плюща (5-7,5:1) препарату проспан®. При цьому чітко виявляються такі активні компоненти препарату, як гедеракозид-С та α -гедерин (рис. 8, А). Результати газохроматографічного

аналізу інших екстрактів плюща (рис. 8, Б, В) свідчать, що в них практично відсутні такі активні компоненти препаратів, як гедеракозид-С та α -гедерин.

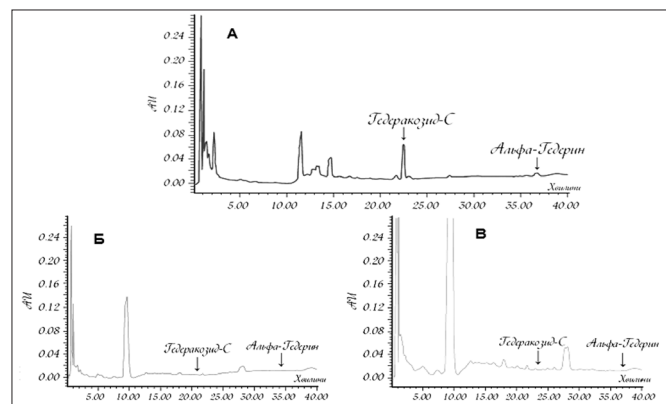


Рис.8. Результати газохроматографічного аналізу оригінального препарату Проспан® (А) та інших екстрактів плюща (Б, В)

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 типу - продукцією γ -інтерферону, інтерлейкіну-2 і чинника некрозу пухлин, стимулюючих продукцію IgG-антитіл і клітин пам'яті. Необґрунтоване і часте призначення медикаментозних препаратів при будь-якому підвищенні температури може призвести до різних ускладнень (сенсibiliзація 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, з 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 з 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 (панадол, тайленол, ефералган тощо) у разовій дозі 10-15 мг/кг не частіше, ніж 3-4 рази на добу або ібупрофен (нурофен) 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 амідопірин 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 з введення судиннорозширювальних препаратів у разових дозах: нікотинава кислота - 1 мг/кг; дибазол - 0,1 мг/кг; папаверин - 1-2 мг/кг. При потепленні кінцівок, появі 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 [44, 77]. Немає свідчень, що підтримують необхідність використання фізіотерапії, в тому числі постуральний дренаж, перкусію грудей або вправи на глибоке дихання [1b] [44, 77]. 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 [1b] [44]. 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 [1b].

Напідставі 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, 1b] [67].

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.

В табл.15 наведена узагальнена оцінка клінічних рекомендацій при лікуванні гострої позалікарняної пневмонії у дітей з позиції доказової медицини [102].

Таблиця 14

Оцінка клінічних рекомендацій при лікуванні гострої позалікарняної пневмонії у дітей з позиції доказової медицини (Stuckey-Schrock et al., 2012)

Клінічні рекомендації	Рівень доказовості	Джерело інформації
Відсутність тахіпное є найбільш корисною клінічною знахідкою для виключення CAP у дітей	C	[80, 85, 104]
Дані рентгенографії грудної клітки та лабораторних тестів можуть бути обов'язковими для дітей з не тяжким перебігом CAP	A	[100]
Рентгенографія грудної клітки не дозволяє поліпшити клінічні результати або зміни лікування CAP у дітей	B	[103]
Емпіричний вибір антибіотиків у дітей з CAP повинен проводитися з урахуванням віку пацієнта та тяжкості захворювання, а також місцевої резистентності збудників	C	[37, 45, 47]
Якщо підозрюється атипична бактеріальна пневмонія, азитроміцин є першою лінією терапії	B	[100]
Емпірично макроліди є антибіотиками вибору для дітей від 5 до 16 років з CAP через їх дію проти <i>Mycoplasma pneumoniae</i> та <i>Chlamydia pneumoniae</i>	C	[37, 45, 47]
Регулярна імунізація дітей пневмококовою кон'югованою вакциною значно знижує захворюваність інвазивними пневмококковими інфекціями у дітей	A	[42, 79, 91]

Література

1. Буваева Г.С. Ультразвуковая диагностика изменений легких и сердца у детей с пневмониями и плевропневмониями: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. - М., 2007:25.
2. 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.
3. Волосовец А.П., Кривопустов С.П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии. - Х.: Прапор, 2007: 184.
4. Геппе Н.А. ОРВИ в педиатрической практике. Основы диагностики и терапии. Пособие для врачей. М., 2003; 11.
5. 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.
6. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исходы инфекций. Цитокины и воспаление. 2009; 8(1):10-17.

7. 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.
8. Ильина Н.А. Возможности компьютерной томографии в диагностике воспалительных заболеваний легких у детей. - СПб., 2002:120.
9. Класифікація пневмонії у дітей/ Антипкін Ю.Г., Майданник В.Г., Лапшин В.В. та ін. *Педіатр., акуш. та гінекол.* 2011; 73(1):58-60.
10. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Чистякова О.Д. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний. *Consilium Medicum* 2003; 10(5): 566-73.
11. 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.
12. Крамарев С.А. Место азитромицина в лечении внебольничной пневмонии у детей. *Межд. журн. педиатр., акуш. и гинекол.* 2014; 5(1):52-57.
13. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острой пневмонии у детей. - К.: Знання України, 2002:108.
14. Майданник В.Г. Антибиотико-ассоциированная диарея у детей. - К.: ВБ «Аванпост-прим», 2011.- 250 с.
15. Майданник В.Г. Внебольничные пневмонии у детей: Применение азитромицина с позиции доказательной медицины. *Межд. журн. педиатр., акуш. и гинекол.* 2012; 2(1): 95-111.
16. Майданник В.Г. Неантибактеріальні ефекти азитроміцину. *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* 2012; 74(3):42-48.
17. Майданник В.Г. Современные макролиды и их применение в клинической практике. К.:ВБ «Аванпост-Прим», 2012: 326.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Майданник В.Г., Срибная В.Д. Азитромицин: Антибактериальные и неантибактериальные эффекты. *Межд. журн. педиатр., акуш. и гинекол.* 2013; 3(1): 64-74.
22. 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.
23. 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.
24. Маркова Т.П. Профилактика и лечение респираторных инфекций. *Русский медицинский журнал.* 2010; 18(2):77-82.
25. Моисеев С.В. Азитромицин в лечении внебольничной пневмонии. *Клин фармакол и терапия.* 2006; 15(2):52-58.
26. 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.
27. Петрова С.И., Панютина Я., Умеркулова Т.Ф. и др. Применение Эреспала при лечении бронхолегочных заболеваний у детей. *Лечащий Врач* 2000; 8.
28. 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.
29. 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.
30. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: Геотар-Медиа, 2006: 191.
31. Самсыгина Г.А. и др. Результаты многоцентрового исследования эффективности фенспирида гидрохлорида (эреспала) при лечении острой респираторной инфекции у детей. *Педиатрия* 2002; 2: 81-85.
32. Соколов А.С. Фенспирид (эреспал) в лечении обструктивных болезней легких. *Пульмонология* 2001; 11(1): 101-104.
33. 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.
34. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. – СПб.: Элби, 2003:371.
35. 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.
36. Advenier C Fenspiride et relaxation de la musculature tracheo-bronchique. *Mecanisme d'action. Rhinology* 1988; suppl.4: 67-75.
37. 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. Accessed January 10, 2012.
38. 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 multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial. *Thorax*. 2007; 62(12):1102-1106.
 39. Bao F., Qu J.X., Liu Z.J. et al. The clinical characteristics, treatment and outcome of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2013; 36(10):756-761.
 40. 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: 325-330.
 41. Berger A., Edelsberg J., Oster G. et al. Patterns of Initial Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in U.S. Hospitals, 2000 to 2009. *Am J Med Sci*. 2014; 347(5):347-356.
 42. 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.
 43. 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.
 44. Britton S., Bejstedt M., Vedin L. Chest physiotherapy in primary pneumonia. *BMJ. (Clin Res Ed)* 1985; 290:1703-1704.
 45. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. British Thoracic Society of Standards of Care Committee. *Thorax* 2002; 57:i1-i24.
 46. Caiulo V.A., Gargani L., Caiulo S. Lung Ultrasound Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatr Pulmonol*. 2013; 48:280-287.
 47. 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/j/anderson-center/evidence-based-care/community-acquired-pneumonia>. Accessed February 14, 2012.
 48. Chen Y., Li K., Pu H., Wu T. Corticosteroids for pneumoniae. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD007729.
 49. Cheng M., Pan Z., Yang J., Gao Y. Corticosteroid therapy for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Respir Care*. 2013; Sept. 17.
 50. Contopoulos-loannidis 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.
 51. 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.
 52. Cunha F.Q., Boukili M.F., da Motta J.L., et al. Blockade by fenspiride of endotoxin-induced neutrophil migration in the rat. *Eur J Pharmacol* 1993; Jul 238: 47-52.
 53. 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.
 54. Denny F.W., Clyde W.A.Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr*. 1986; 108(5 Pt 1):635-646.
 55. Du Buske P.M. Clinical comparison of histamine H2-receptor antagonist drugs. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1996; 98: 307-318.
 56. Durbin W.J., Stille C. Pneumonia. *Pediatr. Rev*. 2008; 29(5):147-160.
 57. 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.
 58. 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.
 59. Evidence-Based Care Guideline for Children with Community Acquired Pneumonia. Cincinnati Children's Hospital Medical Center (2006). <http://www.cincinnatichildrens.org>.
 60. Evrar Y., Kato G., Bodinier M.C., Chapelain B. Fenspiride et inflammation en pharmacologie experimentale. *Eur Respir Rev* 1991; 1(2): 33-40.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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.
 64. 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.
 65. 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.
 66. Guideline for The Diagnosis and Management of

- Community Acquired Pneumonia: Pediatric. The Alberta Medical Association (2008). www.topalbertadoctors.org.
67. 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.
 68. 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.
 69. Jankowski R. ENT inflammation and importance of fenspiride. *Presse Me* 2002; Sep 31 Spec No 1: HS7-10.
 70. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. et al. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52(2):229-246.
 71. Kabra S.K., Lodha R., Pandey R.M. Antibiotics for community acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004874.
 72. 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.
 73. 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.
 74. 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.
 75. 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.
 76. 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.
 77. Levine A. Chest physical therapy for children with pneumonia. *J Am Osteopath Assoc.* 1978;78:122-125.
 78. Lima 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.
 79. 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.
 80. Margolis P., Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA.* 1998; 279(4):308-313.
 81. 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.
 82. 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.
 83. 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.
 84. Morozumi M., Takashi Takahashi T., Ubukata K. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2010; 16:78-86.
 85. 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.
 86. 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.
 87. 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.
 88. Ovetckine P., Rieder M.J. Azithromycin use in paediatrics: A practical overview. *Paediatr Child Health.* 2013; 18(6):311-316.
 89. Parnham M.J., Haber V.E., Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014; 143(2):225-245.
 90. Peters D.H., Clissold S.P. Clarithromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992; 44(1):117-164.
 91. Plishvili 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.
 92. Plusa T., Ochwat A. Fenspiride in patients with acute bronchitis. *Pol. Merkuriusz. Lek.* 2005; 19 (109): 32-36.
 93. Polverino E., Cill níz C., Dambrava P. et al. Systemic corticosteroids for Community Acquired Pneumonia: reasons for use and lack of benefit on outcome. *Respirology.* 2013; 18(2):263-271.
 94. Pvrard Y., Kato G., Bodinier M.C., Chapelain B. Fenspiride et inflammation en pharmacologie experimentale. *Eur. Respir. Rev.* 1991; 1 (rev.2): 93-100.
 95. Pvrard Y., Phoste P., Advenier C., Duhault J. Le fenspiride et le systeme broncho-pulmonaire: nouvelle approche pharmacologique. *Sem. Hop. Paris* 1986; 62 (19): 1375-1381.
 96. Reissig A., Copetti R. Lung Ultrasound in Community-Acquired Pneumonia and in Interstitial Lung Diseases. *Respiration* 2014; 87(3):179-189.

97. 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.
98. 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.
99. Salluh J.I.F., Pova P., Soares M. et al. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review. *Critical Care*. 2008; 12:R76.
100. 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.
101. Stapleton T. Chest physiotherapy in primary pneumonia. *BMJ* 1985;291:143.
102. Stuckey-Schrock K., Hayes B.L., George C.M. Community-acquired pneumonia in children. *Am Fam Physician*. 2012; 86(7):661-667.
103. Swingle 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.
104. 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.
105. Wolf A., Gosens R., Meurs H., Häberlein H. Pre-treatment with α -hederin increases β -adrenoceptor mediated relaxation of airway smooth muscle. *Phytomedicine*. 2011;18(2-3):214-218.
106. Wunderink R.G., Waterer G.W. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014; 370(6):543-551.
107. 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.
108. Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R. Review of Macrolides (Azithromycin, Clarithromycin), Ketolides (Telithromycin) and Glycylcyclines (Tigecycline). *Med Clin N Am*. 2011; 95(4): 761–791.
4. Geppe N.A. ОРВИ в педиатрической практике. Основы диагностики и терапии. Посobie dlya vrachev. M., 2003; 11.
5. Geppe N.A., Rozinova N.N., Mizernitskiy Yu.L. i dr. Vnebolnichnaya pnevmoniya u detey.- Pulmonologiya detskogo vozrasta: Problemy i resheniya.- M.: Medpraktika-M, 2012; 12:127-136.
6. Zheleznikova G.F. Tsitokiny kak prediktory techeniya i ishody infektsiy. Tsitokiny i vospalenie. 2009; 8(1):10-17.
7. Zabylina E.V., Perevoschikova N.K., Smirnova A.A. Ultrazvukovaya biolokatsiya: ot promyshlennyykh tseley do pulmonologii. Mat i ditya v Kuzbase. 2009; 1(36):3-8.
8. Ilina N.A. Vozmozhnosti kompyuternoy tomografii v diagnostike vospalitelnykh zabolevaniy legkikh u detey.- Spb., 2002:120.
9. Klasifikatsiya pnevmoniy u dtey/ Antipkin Yu.G., Maydannik V.G., Lapshin V.V. ta In. Pediatr., akush. ta ginekologiya. 2011; 73(1):58-60.
10. Kozlov V.S., Shilenkova V.V., Chistyakova O.D. Rol vospaleniya v patogeneze respiratornykh zabolevaniy. *Consilium Medicum* 2003; 10(5): 566–73.
11. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I. i dr. Dinamika rezistentnosti *Streptococcus pneumoniae* k antibiotikam v Rossii za period 1999–2009 gg. *Klin mikrobiol antimikrobnaya terapiya*. 2010; 12(4):329–341.
12. Kramarev S.A. Mesto azitromitsina v lechenii vnebolnichnoy pnevmonii u detey. *Mezhd. zhurn. pediatr., akush. i ginekologiya*. 2014; 5(1):52-57.
13. Maydannik V.G. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostroy pnevmonii u detey.- K.: Znannya Ukrainy, 2002:108.
14. Maydannik V.G. Antibiotiko-assotsirovannaya diareya u detey.- K.: VB «Avanpost-prim», 2011.- 250 s.
15. Maydannik V.G. Vnebolnichnyye pnevmonii u detey: Primenenie azitromitsina s pozitsii dokazatelnoy meditsiny. *Mezhd. zhurn. pediatr., akush. i ginekologiya*. 2012; 2(1): 95-111.
16. Maydannik V.G. Neantibakterialnyy efekty azitromitsinu. *Pediatr., akusherstvo ta ginekologiya*. 2012; 74(3):42-48.
17. Maydannik V.G. Sovremennyye makrolidy i ih primeneniye v klinicheskoy praktike. K.:VB «Avanpost-Prim», 2012: 326.
18. Maydannik V.G., Glebova L.P., Sosnovskaya T.E., Kovalenko Ya.N. Efektivnost protizapalnoy terapii erospalnoy gastrobronhogenevoy patologii u dtey. *Pediatr., akush. ta ginekologiya*. 2007; (2): 35-38.
19. Maydannik V.G., Duka K.D., Kachalova O.S. ta In. Efektivnost zastosovaniya prospanu pri zahvoryvannykh organakh dihaniya u dtey. *Pediatr., akusherstvo ta ginekologiya* 2003; (4): 21–26.
20. Maydannik V.G., Smlyan O.I., Binda T.P. Gostra pnevmoniya u dtey: Klinicheskyye varienty preblg, diagnostika ta likuvannya.- Sumi: Vid-vo SumDU, 2009:156.
21. Maydannik V.G., Sribnaya V.D. Azitromitsin: Antibakterialnyye i neantibakterialnyye efekty. *Mezhd.*

Reference

1. Buvaeva G.S. Ultrazvukovaya diagnostika izmeneniy legkikh i serdtsa u detey s pnevmoniyami i plevropnevmoniyami: Avtoref. ... dis. kand. med. nauk.- M., 2007:25.
2. Volosovets A.P., Abaturov A.E., Besh L.V. i dr. Rezultaty mnogotsentrovogo issledovaniya «TsEF-PROSTO» (tsifrovyye podoksimetriya i tsifrovyye analizy) v startovoy terapii vnebolnichnoy pnevmonii u detey v Ukraine. *Sovr. pediatriya*. 2011; (2):107–112.
3. Volosovets A.P., Krivopustov S.P. Tsefalosporiny v praktike sovremennoy pediatrii.- H.: Prapor, 2007: 184.

- zhurn. pediatr., akush. i ginek. 2013; 3(1): 64-74.
22. Maydannik V.G., Schupak M.B., Kachalova O.S. ta In. Prospan ta mozhlivost' yogo zastosuvannya v klinichnykh pediatr'iyi. *Pediatr'ya, akusherstvo ta ginekologiya* 2003; (1): 33–38.
23. Maydannik V.G. Klaritromitsin i ego primeneniye pri patologii verkhnykh dyhatel'nykh putey u detey. *Mezhd. zhurn. pediatr., akush. i ginek.* 2014; 5(1):58-67.
24. Markova T.P. Profilaktika i lecheniye respiratornykh infektsiy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 18(2):77–82.
25. Moiseev S.V. Azitromitsin v lechenii vnebolnichnoy pnevmonii. *Klin farmakol i terapiya*. 2006; 15(2):52-58.
26. Ovsyannikova E.M., Gluhareva N.S. Effektivnost' i bezopasnost' primeniya Erespala (fenspirida gidrokhlorda) pri lechenii ostriykh respiratornykh infektsiy u detey pervykh mesyatssev zhizni. – *Pediatr'ya*. 2009;87(1):101-104.
27. Petrova S.I., Panyutina Ya., Umerkulova T.F. i dr. Primeniye Erespala pri lechenii bronholegicheskikh zabolevaniy u detey. *Lechaschiy Vrach* 2000; 8.
28. Pochivalov A.V., Nikiforova S.A. Sovremennyye podhody k terapii bronhitov i effektivnost' primeniya preparata Erespal pri ostriykh bronhitah u detey. *Pediatr'ya* 2002;6: 58–60.
29. Rachina S.A., Strachunskii L.S., Kozlov R.S. Klaritromitsin: est' li potentsial dlya klinicheskogo ispol'zovaniya v XXI veke? *Klin mikrobiol antimikrob himioter.* 2005; 7(4):369-392.
30. Romancov M.G., Ershov F.I. Chasto boleishchie deti: sovremennaya farmakoterapiya. M.: Geotar-Media, 2006.- 191 s.
31. Samsygina G.A. i dr. Rezultaty mnogocentrovogo issledovaniya effektivnosti fenspirida gidrokhlorda (Jerespala) pri lechenii ostroy respiratornoy infektsii u detey. *Pediatr'ya* 2002; 2: 81–85.
32. Sokolov A.S. Fenspirid (Jerespal) v lechenii obstruktsivnykh bolezney legkikh. *Pul'monologiya* 2001; 11(1): 101–104.
33. Trufanov G.E., Fokin V.A., Ivanov D.O. i dr. Osobennosti primeniya metodov luchevoj diagnostiki v pediatricheskoy praktike. *Vestnik sovrem klin med.* 2013; 6(6):48-54.
34. Tjurin I.E. Komp'yuternaya tomografiya organov grudnoy polosti. – SPb.: Jelbi, 2003:371.
35. Car'kova S.A. Vliyanie fenspirida gidrokhlorda (Jerespala) na formirovaniye giperreaktivnosti dyhatel'nykh putey pri respiratornykh infektsiyah u detey. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2003; 2(4): 20–4.
36. Advenier C Fenspiride et relaxation de la musculature tracheo-bronchique. *Mecanisme d'action. Rhinology* 1988; suppl.4: 67-75.
37. 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. Accessed January 10, 2012.
38. 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 multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial. *Thorax*. 2007; 62(12):1102-1106.
39. Bao F., Qu J.X., Liu Z.J. et al. The clinical characteristics, treatment and outcome of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2013; 36(10):756-761.
40. 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: 325–330.
41. Berger A., Edelsberg J., Oster G. et al. Patterns of Initial Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in U.S. Hospitals, 2000 to 2009. *Am J Med Sci*. 2014; 347(5):347-356.
42. 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.
43. 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.
44. Britton S., Bejstedt M., Vedin L. Chest physiotherapy in primary pneumonia. *BMJ. (Clin Res Ed)* 1985;290:1703-1704.
45. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. British Thoracic Society of Standards of Care Committee. *Thorax* 2002; 57:i1-i24.
46. Caiulo V.A., Gargani L., Caiulo S. Lung Ultrasound Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatr Pulmonol*. 2013; 48:280–287.
47. 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/j/anderson-center/evidence-based-care/community-acquired-pneumonia>. Accessed February 14, 2012.
48. Chen Y., Li K., Pu H., Wu T. Corticosteroids for pneumoniae. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD007729.
49. Cheng M., Pan Z., Yang J., Gao Y. Corticosteroid therapy for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Respir Care*. 2013; Sept.17.
50. 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.
51. 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.
52. Cunha F.Q., Boukili M.F., da Motta J.L., et al. Blockade by fenspiride of endotoxin-induced neutrophil migration in the rat. *Eur J Pharmacol* 1993; Jul 238: 47–52.
 53. 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.
 54. Denny F.W., Clyde W.A.Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr*. 1986; 108(5 Pt 1):635–646.
 55. Du Buske P.M. Clinical comparison of histamine H₂-receptor antagonist drugs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 307–318.
 56. Durbin W.J., Stille C. Pneumonia. *Pediatr. Rev.* 2008;29(5); 147–160.
 57. 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.
 58. 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.
 59. Evidence-Based Care Guideline for Children with Community Acquired Pneumonia. Cincinnati Children's Hospital Medical Center (2006). <http://www.cincinnati-childrens.org>.
 60. Evrar Y., Kato G., Bodinier M.C., Chapelain B. Fenspiride et inflammation en pharmacologie expérimentale. *Eur Respir Rev* 1991; 1(2): 33–40.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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.
 64. 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.
 65. 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.
 66. Guideline for The Diagnosis and Management of Community Acquired Pneumonia: Pediatric. The Alberta Medical Association (2008). www.topalbertadoctors.org.
 67. 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.
 68. 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.
 69. Jankowski R. ENT inflammation and importance of fenspiride. *Presse Me* 2002; Sep 31 Spec No 1: HS7–10.
 70. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52(2):229–246.
 71. Kabra S.K., Lodha R., Pandey R.M. Antibiotics for community acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004874.
 72. 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.
 73. 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.
 74. 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.
 75. 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.
 76. 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.
 77. Levine A. Chest physical therapy for children with pneumonia. *J Am Osteopath Assoc.* 1978;78:122–125.
 78. Lima 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.
 79. 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.
 80. Margolis P., Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA.* 1998; 279(4):308–313.
 81. 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.
 82. 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.
83. 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.
 84. Morozumi M., Takashi Takahashi T., Ubukata K. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2010; 16:78–86.
 85. 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.
 86. 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.
 87. 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.
 88. Ovetckine P., Rieder M.J. Azithromycin use in paediatrics: A practical overview. *Paediatr Child Health.* 2013; 18(6):311-316.
 89. Parnham M.J., Haber V.E., Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014; 143(2):225–245.
 90. Peters D.H., Clissold S.P. Clarithromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992; 44(1):117–164.
 91. 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.
 92. Plusa T., Ochwat A. Fenspiride in patients with acute bronchitis. *Pol. Merkuriusz. Lek.* 2005; 19 (109): 32–36.
 93. Polverino E., Cill niz C., Dambrava P. et al. Systemic corticosteroids for Community Acquired Pneumonia: reasons for use and lack of benefit on outcome. *Respirology.* 2013; 18(2):263-271.
 94. Pvrard Y., Kato G., Bodinier M.C., Chapelain B. Fenspiride et inflammation en pharmacology experimentale. *Eur. Respir. Rev.* 1991; 1 (rev.2): 93-100.
 95. 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.
 96. Reissig A., Copetti R. Lung Ultrasound in Community-Acquired Pneumonia and in Interstitial Lung Diseases. *Respiration* 2014; 87(3):179–189.
 97. 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.
 98. 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.
 99. Salluh J.I.F., Pova P., Soares M. et al. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review. *Critical Care.* 2008; 12:R76.
 100. 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.
 101. Stapleton T. Chest physiotherapy in primary pneumonia. *BMJ* 1985;291:143.
 102. Stuckey-Schrock K., Hayes B.L., George C.M. Community-acquired pneumonia in children. *Am Fam Physician.* 2012; 86(7):661-667.
 103. Swingle 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.
 104. 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.
 105. Wolf A., Gosens R., Meurs H., Häberlein H. Pre-treatment with α -hederin increases β -adrenoceptor mediated relaxation of airway smooth muscle. *Phytomedicine.* 2011;18(2-3):214-218.
 106. Wunderink R.G., Waterer G.W. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014; 370(6):543-551.
 107. 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.
 108. 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:

Майданник Віталій Григорович – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедрою педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. E-mail: maidannyk@gmail.com

Ємчинська Євгенія Олександрівна – к.м.н., асистент кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

© В.Г. Майданник, Є.О. Ємчинська, 2014