

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
(НІФП НАМН)

**АЗАЛІДИ – ТЕРАПІЯ ВИБОРУ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ
БРОНХООБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ**

(методичний посібник для лікарів)

Київ 2013

Заклад – розробник:

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Укладачі:

Фещенко Юрій Іванович – директор НІФП НАМН, академік НАМН України, д–р мед. наук, проф., тел. 270-04-02;

Костроміна Вікторія Павлівна – завідувач відділенням захворювань органів дихання у дітей НІФП НАМН, д–р мед. наук, проф., тел. 270-35-44;

Стриж Віра Олександрівна – старший науковий співробітник відділення захворювань органів дихання у дітей НІФП НАМН, канд. мед. наук, тел. 273-31-26.

Річкина Олена Олександрівна – провідний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання у дітей НІФП НАМН, д–р мед. наук, тел. 273-31-26;

Ярощук Лариса Борисівна – старший науковий співробітник відділення захворювань органів дихання у дітей НІФП НАМН, канд. мед. наук, тел. 273-31-26;

Дорошенкова Анна Сергіївна – молодший науковий співробітник відділення захворювань органів дихання у дітей НІФП НАМН, тел. 273-31-26;

Кравцова Оксана Миколаївна - лікар-пульмонолог відділення дитячої пульмонології та алергології у дітей, хворих та інфікованих на туберкульоз НІФП НАМН, тел. 273-31-26

Рецензенти:

Дзюблик О. Я – зав. відділенням технологій лікування неспецифічних захворювань легень НІФП НАМН, д–р мед. наук, проф.;

Лапшин В. Ф. – зав. відділенням проблем алергії та імунореабілітації дітей, ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, д–р мед. наук, проф.

Голова профільної проблемної комісії МОЗ та НАМН України – академік НАМН України, д–р мед. наук, проф. Ю. І. Фещенко

Голова експертної комісії – д–р мед. наук, проф. В. М. Мельник

ЗМІСТ

	С.
Вступ	4
1 Показання до призначення системних антибіотиків при респіраторних захворюваннях у дітей	5
2 Азитроміцин, його властивості й клінічна ефективність	7
3 Етіологічна структура інфекційного запалення при бронхообструктивних захворюваннях у дітей. Обґрунтованість використання антибіотиків	18
4 Предиктори зниження частоти загострень рецидивуючого бронхіту в дітей	19
5 Технологія розумного застосування антибіотиків при бронхіальній астмі у дітей. Роль хронічної інфекції в персистуванні запалення в дихальних шляхах	20
6 Алгоритм ранньої діагностики бронхіальної астми і методики виявлення бактеріальних інфекцій респіраторного тракту у дітей	24
7 Біомаркери бронхо-легеневого запалення. Фенотипи бронхіальної астми за основними типами клітин запалення	27
8 Дефініція контролю бронхіальної астми у дітей	28
9 Ефективність застосування азитроміцину у дітей при загостренні бронхіальної астми та рецидивуючого бронхіту з бронхообструктивним компонентом	29
Резюме	33
Рекомендована література	34
Додаток А	40
Додаток Б	41
Додаток В	42

ВСТУП

Ураження органів дихання залишаються лідерами у структурі дитячої патології протягом багатьох років. Сьогодні їх частка складає 65 %, що насамперед свідчить про недостатню ефективність лікувальної тактики гострого й хронічного інфекційного запалення верхніх та нижніх дихальних шляхів, вагомим компонентом якої вважається антибактеріальна (АБТ).

Вибір антибактеріального препарату (АБП) у практиці педіатра та сімейного лікаря є відповідальним етапом, хоча й не завжди простим. Рішення доводиться приймати в умовах низького рівня етіологічної розшифровки інфекційного запалення та поширеної резистентності мікроорганізмів, враховувати не лише суто медичні об'єктивні фактори, як ефективність антимікробного засобу, профіль його безпеки, переносимість, режим дозування, тривалість застосування, але й психологічні та соціальні аспекти, що стосуються суб'єктивного упередженого ставлення батьків до антибіотика (АБ), часто поєданого із сильним страхом перед ним або їх високою вартістю. Тому все частіше при виборі АБП орієнтуються на співставлення таких параметрів, як ціна, якість, ефективність і зручність режимів застосування. Чим менше співвідношення ціни/якості, тим вище комплаєнтність (готовність батьків виконувати призначений курс лікування) і популярність АБ, як у лікарів, так і в пацієнтів. Найліпше умовам прихильності пацієнтів до лікування задовольняють азалідні АБ, єдиним представником яких є азитроміцин (АЗМ).

У лікарів загальної практики й педіатрів частота призначення АЗМ порівнянна з АБ інших груп – незахищених і захищених амоксицилінів, цефалоспоринів. При цьому вибір торговельної марки АЗМ, особливо твердих форм його молекули $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, має певні складнощі, оскільки існує більше 2-х десятків найменувань препаратів, про якість яких не завжди доступна інформація або недостатнім є досвід їх застосування.

У даному методичному посібнику запропонований оптимізований підхід до вибору режимів терапії запальних бронхообструктивних захворювань у дітей – інфекційних загострень бронхіальної астми та рецидивуючого бронхіту. Акцентована увага на ролі бактеріального компонента бронхіального секрету при формуванні ступенів тяжкості захворювання й доцільності систематичного моніторингу мікробного пейзажу верхніх дихальних шляхів для визначення адекватної АБТ. Наведені методики отримання індукованого мокротиння, як неінвазивного методу контролю за перебігом захворювання та визначення фенотипу БА за біомаркерами бронхо-легеневого запалення. Представлені дані про збудників хронічного бронхолегеневого запалення в дітей при загостренні бронхіальної астми та рецидивуючого бронхіту з бронхообструктивним синдромом, уточнені показання до

застосування АБ групи азалідів при бактеріальному запаленні в дітей із бронхообструктивним синдромом.

1 ПОКАЗАННЯ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ СИСТЕМНИХ АНТИБІОТИКІВ ПРИ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ

Показаннями до призначення системних АБ при респіраторних захворюваннях у дітей є наявність одного або декількох ознак, що вказують на бактеріальну природу запального процесу:

- виразні прояви інтоксикації (головний біль; трясовиця; лихоманка, що триває довше 3 днів);
- гнійне мокротиння або збільшення його кількості;
- клінічні та/або лабораторні ознаки синдрому системної запальної відповіді – SIRS;
- стеноз гортані;
- обструктивний синдром бактеріального генезу;
- участь в акті дихання допоміжної мускулатури або стогнуче дихання, навіть при відсутності бронхіальної обструкції;
- збільшення частоти дихання на 20 – 25 % від вікової норми за відсутності бронхіальної обструкції;
- виразний токсикоз;
- несприятливий преморбідний фон (особливо в дітей раннього віку);
- діти перших 6 міс. життя;
- висівання з мокротиння патогенної мікрофлори в кількості $> 10^4$ колонієутворюючих одиниць (КУО)/мл.

Дефініція SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome). Синдром системної запальної відповіді – це системна реакція запалення у відповідь на різні тяжкі деструктивні впливи інфекційного та неінфекційного походження (американський центр та європейська спільнота медицини критичних станів – Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine, перегляд 2012 року).

SIRS є моментом ініціації розвитку сепсису, поліорганної недостатності, порушень найважливіших ланок детоксикації, формування критичного стану (В. П. Шано і співавт., 1998–2001). Початкові прояви SIRS – це відповідь організму на будь-який патологічний процес, не лише важкий і деструктивний. Тому SIRS не є підставою для встановлення діагнозу сепсису (системне запалення у поєднанні з генералізованим інфекційним процесом – імовірним або доведеним бактеріологічно).

Клінічні критерії SIRS. Згідно з міжнародними критеріями сепсису та інфекційно-токсичного шоку у дітей (B. Goldstein et al., 2005) діагноз SIRS встановлюється при наявності, як мінімум, двох із нижче перерахованих критеріїв, одним із яких обов'язково є відхилення температури тіла або кількості лейкоцитів від норми:

- температура ядра тіла (повинна реєструватися ректальним, внутрішньопузирним, пероральним або центральним датчиком) $>38,0^{\circ}\text{C}$ або $>100,4^{\circ}\text{F}$ (не пов'язана з надмірним сповиванням!). Про наявність інфекційного процесу може свідчити гіпотермія ($<36,0^{\circ}\text{C}$ або $<96,8^{\circ}\text{F}$), особливо у новонароджених і дітей грудного віку;

- тахікардія – збільшення частоти серцевих (ЧСС) до або вище верхньої межі вікової норми або нез'ясовне тривале збільшення частоти ЧСС $> 2\text{SD}$ від норми для даного віку протягом 0,5–4 годин при відсутності впливу зовнішніх стимулів, тривалого прийому лікарських засобів або больової імпульсації, тощо;

- брадикардія для дітей < 1 року (але не у дітей більш старшого віку, для яких брадикардія є ознакою практично термінального стану) – середня ЧСС < 10 перцентилей для даного віку при відсутності зовнішнього подразнення блукаючого нерва, прийому β -блокаторів, вродженого захворювання серця чи іншого нез'ясованого тривалого ураження протягом більше 30 хвилин;

- тахіпноє: збільшення частоти дихання (ЧД) до або вище верхньої межі вікової норми ($>2\text{SD}$) при гіпервентиляції (PaCO_2 більше 32 мм рт. ст.), або штучна вентиляція легенів з приводу гострого процесу, не пов'язаного з супутнім захворюванням нейром'язового апарату або застосуванням загальних анестетиків;

- лейкоцитоз ($>12,0 \times 10^9/\text{л}$ або $>12,0/\text{мм}^3$) або лейкопенія ($<4,0 \times 10^9/\text{л}$ або $<4000/\text{мм}^3$) або $>10\%$ незрілих нейтрофілів – зменшення кількості лейкоцитів не пов'язане з хіміотерапією.

Біохімічні маркери SIRS: підвищена швидкість осідання еритроцитів і рівнів білків гострої фази запалення; дефіцит основ; інтерлейкін-6, прокальцитонін.

Хоча деякі з маркерів мають чутливість, проте вони позбавлені специфічності. На даний момент відсутні доказові дослідження, щоб який-небудь з біохімічних маркерів був визнаний надійним для включення в загальні критерії.

В усіх інших випадках призначення АБ визнане необґрунтованим, оскільки веде до зростання резистентності у мікрофлорі; порушень біоценозу; підвищення ризику розвитку небажаних реакцій; збільшення витрат на лікування. Крім того, за сучасними уявленнями є ланка інфекцій, схильних до самовилікування. Це неускладнені інфекції, викликані респіраторними вірусами або деякими бактеріями, як, наприклад, *Moraxella catarrhalis*. Слід пам'ятати, що АБ не здатні попереджувати приєднання бактеріальної інфекції та не покращують наслідки захворювання.

2 АЗИТРОМІЦИН, ЙОГО ВЛАСТИВОСТІ ТА КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ

АЗМ був синтезований в 1981 р. дослідницькою групою фармацевтичної компанії PLIVA (Хорватія) під керівництвом S. Dokic і невдовзі зайняв упевнену позицію в призначеннях дитячих лікарів завдяки цілому комплексу характерних властивостей.

АЗМ – це кислотостійкий напівсинтетичний 15-членний антибіотик групи макролідів і єдиний представник підкласу азалідів. Азаліди дещо різняться від макролідів хімічною структурою й основними властивостями. АЗМ структурно пов'язаний з еритроміцином, хоча має більш широкий спектр антимікробної активності, включаючи грамнегативних мікроорганізмів (Гр- МО). Еритроміцин А був створений із ґрунтового гриба *Streptomyces erythreus* і застосовується з 1952 р. АЗМ у кілька разів перевищує еритроміцин за клінічною ефективністю, оскільки має більшу стійкість у кислому середовищі шлунку й здатен створювати високі концентрації в тканинах. Випускається в таблетковій формі з 1991 р., а з недавнього часу – у флаконах для внутрішньовенного введення й у порошку для приготування пероральної суспензії.

Механізм атимікробної дії АЗМ, як і всіх макролідів, полягає у взаємодії зі специфічними "рецепторами" субодиницями 50S рибосом бактерій (точніше, з їх 23S р-РНК компонентом), блокуванні транслокації рибосом, що веде до порушення синтезу білка мікробною кліткою.

На відміну від інших макролідів АЗМ має не тільки бактеріостатичну, але й бактерицидну активність за рахунок створення високих концентрацій у вогнищі інфекції. Це стосується збудників різноманітних захворювань, спектр найбільш актуальних з яких представлений у табл. 1.

Таблиця 1 – Спектр антимікробної дії макролідів (Н. Zackom, 2000)

<i>Грампозитивна флора</i>	<i>Грамнегативна флора</i>	<i>Внутрішньоклітинні агенти</i>
Str. pneumoniae	Moraxella catarrhalis	Chlamidia pneumoniae
Str. pyogenes	H. influenzae/parainfluenzae	Mycoplasma pneumoniae
Staph. aureus	Bordetella pertussis	Ureaplasma urealyticum
Staph. coagulasonegative	Спірохети (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	Mycobacterium spp.
	<i>Legionella pneumophilla</i>	

!!! Для АЗМ характерна наявність «подвійного» антибактеріального ефекту, який залежить від середовища його дії: *in vitro* чи *in vivo*. Клінічна ефективність АЗМ у переважній

більшості випадків виявляється більш високою, чим його антимікробна активність у лабораторних умовах.

В 2011 році опубліковані дані американського інституту клінічних і лабораторних стандартів, затверджені Управлінням США по продуктах харчування й лікарських засобах (FDA. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility Testing), які стосувалися порівняння антимікробної активності *in vitro* макролідів/кеолідів за показниками МПК (див. табл. 2).

Таблиця 2 – Інтерпретація показників тесту на чутливість МО до макролідів/кеолідів *
(МПК, мг/л)

Мікроорганізм	Кларитроміцин		Азитроміцин		Телітроміцин		Тигециклін	
	S ¹	R ¹	S	R	S	R	S	R
<i>S. aureus</i>	≤2	≥8	≤2	≥8	≤1	≥4	≤0,5	N/A
Str., у т.ч. <i>pneumoniae</i>	≤0,25	≥1	≤0,50	≤2	≤1	≥4	≤0,25	N/A
<i>Enterococcus faecalis</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	≤0,25	N/A
<i>Haemophilus spp.</i>	≤8	≥32	≤4	N/A	≤4	≥16	N/A	N/A
<i>Enterobacteriaceae</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	≤2	≥8
Anaerobes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	≤4	≥16

Примітки:

- * – J. M. Zuckerman, F. Qamar, B. R. Vono (2011); Data from Tygacil (tigecycline) prescribing information (2011);
- ¹ – S – susceptible (чутливий), R – resistant (стійкий).

Грампозитивні (Гр+) коки. АЗМ *in vitro* менш активний за еритроміцин (в 2–4 рази), кларитроміцин і рокситроміцин щодо стафілококів і стрептококів, включаючи *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, метициліночутливі *S.aureus* і штами продуценти бета-лактамаз. АЗМ неактивний у відношенні до метицилінрезистентних стафілококів, як і кларитроміцин, але активний відносно коагулазонегативних, у тому числі деяких штамів *S.epidermidis*, стрептококів груп А, В, С, F, G, D (ентерококи), *S.Bovis* та інших.

Резистентність стафілококів до макролідів зустрічається досить часто, але зареєстровані окремі випадки індивідуальної чутливості (*S. viridans*).

!!! Азитроміцин високоактивний відносно ймовірних збудників інфекцій дихальних шляхів: *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *M.catarrhalis*, *Staph.spp.*, *Legionella spp.*

Гр- МО. АЗМ серед макролідів має найвищу антимікробну активність відносно частих збудників респіраторних інфекцій (див. табл. 3), а також до *H.ducreyi*, *Campylobacter jejuni*: в 2–8 рази перевершує еритроміцин. За впливом на *L.Pneumophila*, *B.pertussis*, *parapertussis* і *H.Pylori* поступається кларитроміцину, але при цьому залишається більш активним за рокситроміцин і джозаміцин, рифампіцин, метронідазол і деякі хінолони. У схемах ерадикації *H.pylori* його МПК 90 складала всього 0,5 мг/л при низькій частоті стійкості штамів популяції *H.pylori* – 3,7 %.

Таблиця 3 – Порівняльна ефективність макролідів та інших АБ при позалікарняній пневмонії

Возбудители	Макролиды*	Пеницилины	Защищенные бета-лактамы	Тетрациклины
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	—	+	+
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	+	—	—	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	—	—	+
<i>Legionella spp.</i>	+	—	—	+

Гр- коки, які зберегли високу чутливість до АЗМ, незважаючи на більш, ніж 20-річне його застосування, в медицині представлені трьома МО:

- *Neisseria gonorrhoeae* (передається статевим шляхом);
- *Neisseria meningitidis* (викликає менінгіт);
- *Moraxella catarrhalis* (є збудником респіраторних симптомів).

M.catarrhalis є більш чутливою до АЗМ, ніж до бензилпеніциліну, еритроміцину, рокситроміцину або кліндаміцину. АЗМ значно перевершує інші макроліди за впливом на *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *R.rickettsii*, *B.Melitensis*. Однак, поступається при цьому амінопеніцилінам і цефалоспоринам.

Гр- бацили. АЗМ має високу клінічну ефективність при захворюваннях, спричинених Гр- бацилами:

- органів дихання (*H.influenzae*, *Kl.pneumoniae/ozzaeae*, *Leg.pneumophila*, *P.aeruginosa*, *E. coli*, *Ent.cloacae*),
- системи сечовиділення (*E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Ent.cloacae*, *Serratia marcescens*),
- шлунково-кишкового тракту (*H.pylori*, *Sal.enteritidis/typhi*, *Yer.enterocolitica*, *Enterobacteriaceae-Salmonella spp.*, *Shigellaspp.*, *E.coli*);
- бореліоз або хвороба Лайма (*Borrelia burgdorferi*);

– нозокоміального походження, включаючи *Acinetobacter baumannii*, що є причиною бактеріємії, вторинного менінгіту й вентиляторасоціюваної пневмонії (ВАП) при лікуванні у відділенні інтенсивної терапії.

Внутрішньоклітинні МО. АЗМ посідає друге місце за антимікробною активністю до атипичних збудників інфекцій дихальних шляхів – *S.pneumoniae* і *M.pneumoniae*. За дією на мікоплазми АЗМ перевершує доксициклін, хоча й поступається іншим макролідам. Високо активний до *Gardnerella vaginalis* і *Mobiluncus, actinomycetemcomitans Actinobacillus* і *Brucella melitensis*. Майже не відрізняється від еритроміцину й кларитроміцину за активністю *in vitro* до *U.urealyticum*, більш активний проти *C.trachomatis*. Виділені штами *M.hominis* помірно чутливі до АЗМ, на відміну від їх постійної стійкості до еритроміцину. У деяких дослідженнях показана антимікробна активність АЗМ до *T.pallidum*, однак, відбувалося це при концентраціях антибіотика, що перевищують клінічно значимі. Стійкість *T.pallidum* до АЗМ збільшилась з 4% в 2000 – 2002 рр. до 56% в 2004 р. згідно з даними S. J. Mitchell et al.

Як і метронідазол, інгібує ріст *E.histolytica*, хоча на відміну від метронідазолу АЗМ продемонстрував змінну активність проти *G.duodenalis*.

!!! Клінічна ефективність АЗМ *in vivo* проти внутрішньоклітинних паразитів є найвищою внаслідок його надзвичайно високої здатності проникати в клітини й наявності тривалого періоду напіввиведення (35 – 76 годин).

АЗМ перевершує кларитроміцин за активністю проти *Bartonella spp.* (феліноз, бацилярний ангіоматоз) і рикетсій *Coxiella burnetii* (атипова пневмонія). АЗМ більшою мірою, ніж еритроміцин, активний проти спірохет *B.burgdorferi* (хвороба Лайма) і комплексу атипичних мікобактерій (*M. avium, M. chelonae, M. intracellulare, M. leprae*), якому притаманна природна стійкість до еритроміцину (як кларитроміцин і рокситроміцин). Окремі штами *M.avium* резистентні до АЗМ, але, разом із тим, у його присутності швидкість їх реплікації в культурі макрофагів уповільнюється.

!!! АЗМ – паразитостатик проти *T.gondii*, у тому числі пригнічує розвиток цист; помірно сповільнює ріст *G.Lamblia* і *Cryptosporidium spp.*

Спектр високочутливих до АЗМ імовірних збудників позалікарняних інфекцій на різних етапах лікування представлено в таблиці 4.

Таблиця 4 – Спектр найбільш значимих МО при позалікарняній респіраторній захворюваності в пацієнтів різних типів¹

Амбулаторний	Стаціонарний	Відділення інтенсивної терапії
Str. Pneumoniae	Str. pneumoniae	Str. pneumoniae
Str. pyogenes	M. pneumoniae	Staph. aureus
Mycoplasma pneumoniae	C. pneumoniae	Legionella species
Moraxella catarrhalis	H. influenzae	Гр- бацили ²
Haemophilus influenzae	Legionella species	H. influenzae
Chlamydomphila pneumoniae	Аспіраційні	
Респіраторні віруси	Респіраторні віруси	

Примітки:

- ¹ – АТС (2007); Mandel, E.M. (1995);
- ² – Гр- палички при патології респіраторного тракту представлені ентеробактеріями (Escherichia, Klebsiella, Proteus), H.influenzae, P.aeruginosa, L.pneumophile.

Характеристика МПК макролідів, як відбиток їх антибактеріальної активності представлена в табл. 5.

Таблиця 5 – Активність макролідів in vitro у відношенні поширених респіраторних патогенів (МПК 90, мг/л)*

Мікроорганізм	Азитроміцин	Кларитроміцин	Еритроміцин	Рокситроміцин
Streptococcus pneumoniae	0,12	0,015	0,03	0,03
Streptococcus pyogenes	0,12	0,015	0,03	0,06
Staphylococcus aureus	0,12	0,06	0,12	0,25
Haemophilus influenzae	0,5	8-16	4	8
Moraxella catarrhalis	0,06	0,25	0,25	1
Legionella pneumophila	<0,125	<0,125	0,5	<0,125
Mycoplasma pneumoniae	0,001	0,03	0,01	0,03
Chlamydomphila pneumoniae	0,5	0,007	0,06	0,25

Примітка. *– I. Odenholt-Tornqvist, E. Lowdin, O. Cars (1995); P. Ball (1991)

Діапазони МПК макролідів у відношенні 90% досліджуваних штамів (аналіз спектру антибактеріальної активності) за даними звітів незалежних дослідницьких центрів провідних країн світу представлені у табл. 6.

Таблиця 6 – Порівняльна характеристика антибактеріальної активності
макролідів/кеолідів¹

Мікроорганізм, ген, клас	Еритроміцин	Азитроміцин	Кларитроміцин	Телітроміцин
(Г+) аероби				
<i>Streptococcus pyogenes</i>				
- еритроміцин чутливий	0,06–0,12	0,12–0,25	0,06–0,12	0,03
- резистентний	1-32	16-32	2-16	0,015–0,25
· ermB ² резистентний	>64	>64	>64	>8
· mefA ² резистентний	8-16	8	8-16	0,25–1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				
- еритроміцин чутливий	0,03–0,12	0,06–0,25	0,03–0,12	0,08–0,03
- резистентний				
· ermB резистентний	≥32	≥64	≥64	0,125–0,5
· mefA резистентний	8-16	8-16	8	0,25–1
(Г-) аероби				
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	2-4	4-16	2-4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,125–0,25	0,06–0,12	0,12–0,25	0,12
<i>Legionella pneumophila</i>	0,12–2	0,25–2	0,06–0,25	0,015–0,06
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,5	0,25		0,12
Інші патогени				
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,06–0,25	0,125–0,25	0,03–0,06	0,06–0,25
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	≤0,015–0,06	≤0,015	≤0,015–0,03	≤0,015

Примітки:

¹ – Значення виражені як МПК₉₀ (мг/л) за даними К. Ubukata (2003);

² – erm (erythromycin ribosome methylation) клас А и В, mef (macrolide efflux) клас А – геноми, що кодують формування резистентності до макролідів, лінкозамідів і стрептограміну В (U. Kastner, J. P. Guggenbichler, 2001).

Особливості мікробної резистентності. Стійкість МО до макролідів перехресна внутрішньогрупова та перехресна з лінкозамідами.

Парадокс АЗМ:

1. Стандартні значення МПК не корелюють із ефективністю терапії: *in vitro* деякі патогени резистентні до АЗМ, а *in vivo* знижують свою активність. Причина: *in vitro* вимірюють МПК без обліку важливих фармакодинамічних властивостей АЗМ –

проникнення в тканини, внутрішньоклітинний період напіввиведення, постантибіотичний ефект.

2. Набута стійкість до макролідів – величина непостійна: після припинення їх вживання чутливість поступово відновлюється.
3. АЗМ руйнує біоплівки, утворені *Haemophilus influenzae* і *Pseudomonas aeruginosa*, знижуючи МПК таких антисинегнійних антибіотиків, як цефтазидим, ципрофлоксацин, тобраміцин, іміпенем і меропенем.

На АЗМ, як і інші макроліди, не впливають бета-лактамази. Еритроміцинрезистентні штами також стійкі й до АЗМ, хоча стійкі до пеніцилінів, зберегли чутливість до АЗМ.

Поліпшений фармакокінетичний профіль АЗМ. Рівень концентрації АЗМ у сироватці крові після перорального прийому (Stax) через 2–3 год нижче, а в тканинах значно вище, чим в еритроміцина: для шкіри – в 35, для легенів і лімфоїдної тканини – більш ніж в 100, мокротиння – в 30, цервікального секрету – в 70, нейтрофілів – приблизно в 40 раз, не порушуючи їх функції, а альвеолярних макрофагах – в 240 раз (!). Здатністю АЗМ накопичуватися в тканинах внутрішньоклітинно у концентраціях, що у кілька разів перевищують їх концентрацію в крові, досягається бактерицидний ефект (на відміну від еритроміцину, олеандоміцину та ін.)

Наступне повільне вивільнення АЗМ з клітин супроводжується тривалим періодом напіввиведення (35–76 год.), що дає переваги в забезпеченні фагоцитозу й антиінфекційного захисту на відміну від кларитроміцину (5–6 год.) та еритроміцину (1,4–2 год.).

АЗМ стабільний при низьких значеннях рН, що в 300 разів вище, ніж в еритроміцина. При вживанні всередину натще в дозі 500 мг біодоступність становить 37%.

!!! АЗМ не взаємодіє з системою цитохрому Р450, завдяки чому не впливає на метаболізм лікарських препаратів. Інші макроліди часто утягуються в лікарську взаємодію!

АЗМ виводиться з організму в незміненому вигляді переважно з жовчю, близько 6 % вжитої дози – із сечею протягом 1 тижня. Елімінація АЗМ із сироватки відбувається за поліфазною схемою протягом 10 – 57 годин у залежності від режиму дозування й відбору проб (див. рисунок 1).

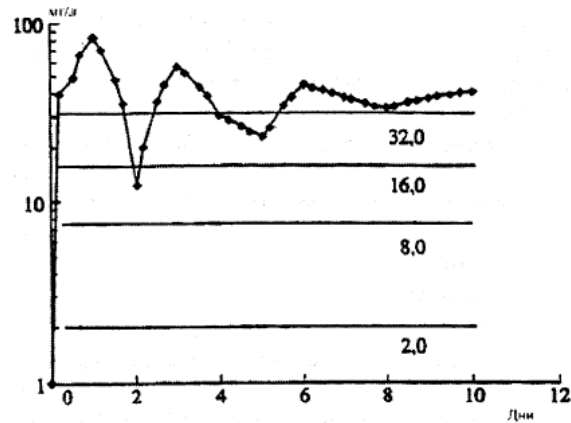


Рисунок 1. Концентрація АЗМ (мг/л) в гранулоцитах після його вживання дозою 500 мг 1 раз на день протягом 3 днів (Н. Нот, 1996)

Примітка. Горизонтальними лініями представлені значення МПК для потенційних патогенів.

Є припущення, що кларитроміцин, еритроміцин і телітроміцин видаляються з моноцитів шляхом "ефлюксної" помпи, причина якої поки не відома. Цього не відбувається з АЗМ. На фармакокінетику АЗМ суттєво не впливають вікові показники, легкий ступінь ниркової й легка/помірний ступінь печінкової недостатності.

Неантибактеріальна активність АЗМ – імуномодулюючі, протизапальні, мукорегулюючі властивості (останні відсутні в 16-членних макролідів).

Постантибіотичний і суб-МПК-постантибіотичний ефект АЗМ найбільш виражений серед макролідів, особливо у відношенні *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *L.pneumophila*. Навіть резистентні до нього МО (синегнійна паличка), стають більш чутливими до факторів імунного захисту. Постантибіотичний ефект тривалістю 1–4 години й більш дозволяє скоротити число прийому препарату протягом доби.

Враховуючи вищевикладене, незважаючи на поширення резистентності до макролідів, роль АЗМ, не тільки не знижується, але й розширюється.

Клінічна й бактеріологічна ефективність.

На сьогодні АЗМ схвалений FDA і широко використовується в клінічній практиці багатьох країн світу серед дорослих і дітей старше 6 місяців як:

- препарат першої лінії,
- альтернативний антибіотик,
- у комбінації з β -лактамами.

Клінічна ефективність АЗМ при лікуванні інфекцій нижніх і верхніх дихальних шляхів, шкіри й м'яких тканин, при неускладнених уретритах, гонорейному, хламідіозному й уреоплазменному цервициті, при лікуванні хвороби Лайма, тощо підтверджена в мікробіологічних і численних мультицентрових контрольованих клінічних дослідженнях з рівнем доказовості «А».

Доведено, що терапія АЗМ у дорослих/дітей еквівалентна β -лактамам (пеніциліни, цефалоспорини), хінолонам і тетрациклінам, включаючи джозаміцин, цефаклор, клоксацилін, цефалексин, доксициклін, ципрофлоксацин, ко-амоксіклав, кларитроміцин, амоксицилін плюс пробенецид та ін.

У середньому за даними різних джерел при застосуванні АЗМ клінічне лікування становило 36–100%, поліпшення – 92–100%, бактеріологічна ерадикація – 52–100%. При профілактичному застосуванні АЗМ дозою 300 мг/день відзначали зниження частоти ВАП в 5 разів. При включенні АЗМ у базисну терапію ХОБЛ із частими загостреннями по 250 мг у день протягом 1 року на фоні контролю довжини інтервалу QT і якості слуху фіксували поліпшення якості життя (45363 спостережень).

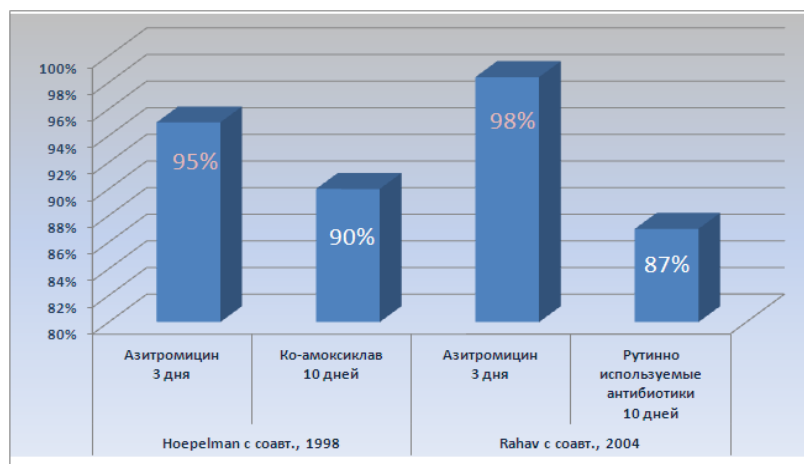


Рис. 2 Клінічна ефективність АБТ при позалікарняній пневмонії

Як видно на мал. 2, клінічна ефективність 3-денного застосування АЗМ порівняна або навіть перевищує таку 10-денних курсів АБ, що рутинно використовуються при лікуванні позалікарняної пневмонії.

!!! У дітей раннього й дошкільного віку збудником пневмонії в 7 – 10 % випадків є *H.influenzae*, високочутлива до АЗМ та телітроміцину (див табл. 6). Телітроміцин протипоказаний дітям до 12 років. Тому в дітей меншого віку при респіраторних захворюваннях (особливо у випадках вираженої інтоксикації й пропасниці) і позалікарняних пневмоніях легкого й середнього ступеня тяжкості препаратом вибору є АЗМ.

АЗМ є одним з небагатьох АБ, що використовують для проведення антибактеріальної терапії при дисбактеріозі з наявністю ознак мікробної контамінації тонкої кишки.

!!! Висока клінічна ефективність АЗМ визначається його бактерицидним ефектом у вогнищі інфекції при мінімальній системній дії, імуномодулюючою, протизапальною, мукорегулюючою активністю й постантибіотичною властивістю.

Переносимість і безпека. У найбільш великому мета-аналізі щодо безпеки АЗМ (6600 пацієнтів усіх вікових категорій: 61% – старше 16 років, 39% – до 16 років) небажані реакції відзначено в 15,4% пацієнтів, причому в основному (12,6-19%) з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, болі в животі, нудота). Алергічні реакції (переважно шкірні висипання) спостерігалися менше, ніж в 0,5-1% випадків (пеніциліни – до 10%, цефалоспорици – до 4%).

!!! Макроліди є препаратами вибору в пацієнтів з алергією до β -лактамних АБ.

Фармакоекономічна ефективність і комплайєнс. Винятково важливою умовою при виборі АБ є співвідношення вартість/ефективність, яке найбільш вигідне в азалидних АБ (див. табл. 7).

Таблиця 7 – Показник вартість/ефективність протимікробних засобів при лікуванні пневмонії в порядку зростання витрат на лікування (Фарміндекс.–1998.–№56).

Препарат	Добова доза, мг	Тривалість лікування, дні	Ефективність, %	Співвідношення вартість/ефективність	
Ампіциліна тригідрат	2000	10	86,8	0,04	<p>Найменші витрати на лікування</p>  <p>Найбільші витрати на лікування</p>
АЗМ	500	3	100	0,08	
Мідекаміцин	1200	10	90	0,08	
Ампіциліна тригідрат + ко-тримоксазол	200 1920	10	68,4	0,09	
Ципрофлоксацин	750	10	65,9	0,12	
Гентаміцин	160	10	54,2	0,13	
Еритроміцин	2000	10	57,2	0,14	
Спіраміцин	6 млн. ОД	10	82,8	0,17	
Ко-Амоксиклав	1875	10	81,8	0,24	

У педіатрії проблеми прихильності до лікування невід'ємно пов'язані з органолептичними властивостями лікарських форм, які часом можуть стати непереборною перешкодою до їх застосування. У двох подвійних сліпих контрольованих дослідженнях установлені переважачі уподобання дітей: суспензії азитроміцина, ампициліна,

амоксициліна, цеффиксима, цефадроксила, лоракарбефа й рідше – кларитроміцина, диклоксациліна й цефподоксима.

Найбільш оптимальне співвідношення якості/доступності лікування сьогодні має Ормакс, який виготовляється з оригінальної субстанції на території України. Дитяча суспензія препарату Ормакс не містить барвників і має приємний кисло-солодкий смак. Препарат Ормакс випускається у 4 формах: капсули по 250 мг, порошок для приготування суспензії 100 мг/5мл у флаконах по 20 мл, 200 мг/5 мл в 20 і 30 мл, що у стандартних схемах лікування дозволяє забезпечити однією упаковкою повний курс АБТ амбулаторних інфекцій, у тому числі інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів. Ормакс застосовується по 10 мг/кг маси тіла або по 1 – 2 капсули 1 раз на добу за 1 час до їди. Різноманітний асортимент дитячих форм, чітка й зрозуміла інструкція щодо приготування суспензії й проста схема застосування гарантують зручність використання та високий комплайєнс.

Отримані в дослідженнях дані підтверджують, що АЗМ має бактеріостатичну, а у високих дозах і бактерицидну дію відносно порівняно широкого спектра збудників: грампозитивні (включно пеніциліназопродукуючі стафілококи та *Corynebacterium diphtheriae*) й грамнегативні бактерії (гонококи, гемофільна й кашлюкова палички, бруцели, легіонели, деякі штами *Campylobacter*), мікоплазми, хламідії, рикетсії та спірохети, причому можуть стримувати розвиток штамів, стійких до пеніцилінів, тетрациклінів і левоміцетину. До АЗМ мало чутливими є більшість ентеробактерій і синегнійна паличка. Ще раз зауважимо, що для макролідів не характерна перехресна стійкість із антибіотиками інших груп.

Комбіноване застосування АЗМ, як і інших макролідів, можливо з:

- β-лактамами,
- фторхінолонами,
- аміноглікозидами,
- рифампіцином.

Таким чином, висока ефективність, високий профіль безпеки, високий комплайєнс роблять АЗМ препаратом вибору, особливо для амбулаторної емпіричної АБТ, як у дорослих, так і в дітей. Призначення імунокоректорів одночасно із застосуванням АЗМ не потрібне.

3 ЕТІОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ. ОБГРУНТОВАНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ АНТИБІОТИКІВ

Призначення та вибір АБТ є найбільш складним у тактиці лікування бронхітів і БА у дітей. Значна роль вірусів в етіології хвороб, переважання легких форм порушують питання про доцільність використання АБ. Проте захворювання практично ніколи не буває суто вірусного походження – вірус стає поштовхом, тригером для виникнення хвороби, провідником бактеріальної флори у нижні дихальні шляхи, а бактеріальна флора разом із імунною системою визначають тяжкість перебігу.

Відомо, що колонізація верхніх дихальних шляхів поширеними бактеріальними збудниками в грудному віці збільшує ризик виникнення БА в майбутньому (Н. Bisgaard et al., 2007). Наприклад, серед носіїв S.aureus з роками вдвічі частіше виникають респіраторні алергози, в 4 рази частіше – бронхіальна астма.

Багаторічний клініко-бактеріологічний моніторинг, проведений у НДІ педіатрії НЦЗД РАМН, показав, що мікробний спектр при хронічних бронхолегеневих захворюваннях у дітей в періоді загострення представлений в основному двома пневмотропними мікроорганізмами: H. influenzae (61–70% у тому числі в 27% випадків в асоціації із пневмококом) і S.pneumoniae (36%). Значно рідше – M.catarrhalis (4–10%), P.mirabilis (2,2%), K.pneumoniae (1,1%), S. pyogenes (1,1%), S. aureus (0,1%).

Етіологічна структура гострих позалікарняних бронхітів складається переважно з S.pneumoniae, S.pyogenes, H.influenzae, M.catarrhalis, S.aureus. При рецидивуючому бронхіті в дітей більш старшого віку спектр збудників представлений різними асоціаціями (вірус-вірусні й вірус-бактеріальні), серед яких найбільш часто зустрічаються гемолітичні форми S.aureus, альфа-токсин якого діє цитолітично відносно різних типів клітин, що створює сприятливе середовище для персистенції вірусів і бактерій. Разом зі S.pneumoniae вони становлять 66,7% випадків. В 12–15% приєднується «атипова» мікрофлора – Ch.pneumoniae або M.pneumoniae.

Згідно з результатами багатоцентрового дослідження ПЕГАС-I, проведеного в 2000-2001 рр. у різних регіонах Росії, поширеність резистентності клінічних штамів S. pneumoniae до макролідів в середньому складала лише 5,5% (азитроміцин, кларитроміцин).

У світовій практиці АЗМ розглядається як засіб вибору в лікуванні неважкої позалікарняної пневмонії як у дітей, так і в осіб молодого віку (особливо у випадках одночасного захворювання в межах одного колективу). За фармакоекономічними показниками та ефективністю при неважкій позалікарняній пневмонії АЗМ не поступається і навіть перевершує інші макроліди, амінопеніциліни та цефалоспорини.

4 ПРЕДИКТОРИ ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ ЗАГОСТРЕНЬ РЕЦИДИВУЮЧОГО БРОНХІТУ В ДІТЕЙ

Актуальність питань щодо лікування та місця рецидивуючого бронхіту (РБ) у дитячій патології не втрачає своєї нагальності. Його поширеність становить 3 на 1000 дітей віком 1–15 років; серед дітей віком до 3 років хворіють 2,3 %, дошкільного віку – 7,1 %, школярів – 2,6 %.

Дефініція рецидивуючого бронхіту.

Термін рецидивуючий бронхіт в дитячій практиці пострадянського простору, на відміну від розвинених країн світу, використовується досить широко, хоча як нозологічну одиницю його не виділено в міжнародній класифікація X перегляду, що призвело до спірності його класифікації. РБ класифікувати за рубрикою «Хронічні хвороби нижніх дихальних шляхів» (J40–J47), як бронхіт, що не уточнений гострий чи хронічний (J40), а при наявності БОС, як астма не уточнена (J45.9). Разом із тим, у рубриці J40 вказано, що не уточнений бронхіт у дітей віком до 15 років слід вважати гострим і відносити до рубрики J20. За останніми даними провідні фахівці рекомендують відносити РБ до рубрики «Інші гострі респіраторні інфекції нижніх дихальних шляхів» (J20–J22) під шифром J20.9.

Шифр МКХ-10:

J20 Гострий бронхіт (гострий і підгострий, з бронхоспазмом; гнійний; плівчастий; септичний; фібринозний; трахеобронхіт гострий).

J20.9 Гострий бронхіт не уточнений.

J40 Бронхіт, не уточнений як гострий чи хронічний.

J45 Астма

J45.9 Астма не уточнена (астматичний бронхіт).

Згідно наказу МОЗ України № 18 від 13.01.2005 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "дитяча пульмонологія"» діагностичні критерії РБ складаються із симптомів гострого (простого) бронхіта, які повторюються 3 і більше разів на рік, для якого характерний затяжний перебіг загострення (3–4 тижні й більше) та відсутні ознаки дихальної недостатності.

В рекомендаціях Американської колегії лікарів – спеціалістів по захворюванням органів грудної клітки (American College of Chest Physicians – ACCP) вказується: гострий бронхіт – це гостра респіраторна інфекція, яка маніфестується кашлем із/без продукції мокротиння, тривалістю до 3 тижнів (Braman S.S., 2006). Гострий бронхіт – це інфекційне запалення слизової оболонки бронхів (Європейська респіраторна спільнота/European Respiratory Society, Європейський пульмонологічний фонд/European Lung Foundation; www.european-lung-foundation.org).

При РБ, на відміну від одиничних випадків гострого, існує ризик трансформування в хронічне бронхолегеневе запалення, оскільки доведено, що інфекційний фактор, як тригер загострень РБ, веде до порушення реактивності дихальних шляхів, ушкодження механізмів аеродинамічної фільтрації, мукоциліарного кліренсу, виникнення дисбалансу системного й місцевого імунітету, формування гіперреактивності бронхів, що, особливо, за умови генетичної схильності, може бути також предиктором БА.

Діти дошкільного віку є найбільше вразливими на РБ. Враховуючи, що в 23–50% із них після перенесеного гострого бронхіту відбувається трансформація у хронічні обструктивні та алергічні захворювання дихальних шляхів, серед цього контингенту має проводитись адекватна лікувально-профілактична робота. Перевага застосування АЗМ при РБ стосується його широкого спектру антимікробної активності, клінічна ефективність при стафілококових інфекціях, які досить поширені при РБ у дітей, а також додаткових якостей цього АБ: протизапальна активність і здатність поліпшувати показники імунітету.

5 ТЕХНОЛОГІЯ РОЗУМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБІОТИКІВ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ. РОЛЬ ХРОНІЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ В ПЕРСИСТУВАННІ ЗАПАЛЕННЯ В ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХАХ

За визначенням «Глобальної ініціативи з бронхіальної астми» (Global Initiative For Asthma, GINA) проблема цієї хвороби має світове значення та перебуває у центрі уваги клініцистів різних спеціальностей. Сьогодні на БА страждає біля 300 мільйонів людей в усьому світі, а її поширеність зростає в середньому на 50% кожного десятиліття, особливо серед дітей у промислово розвинених країнах. Поширеність БА в Україні, як і в Західній та Центральній Європі, за останні десятиліття збільшилася майже вдвічі та сягає 14 % серед дитячого населення.

Дефініція бронхіальної астми та дискусійні питання її антбактеріального лікування.

БА – хронічне запалення дихальних шляхів, у якому беруть участь чисельні клітини або клітинні елементи. Хронічне запалення зумовлює розвиток бронхіальної гіперреактивності, яке веде до повторних епізодів свистячих хрипів, задишки, відчуття тиснення в грудях і кашлю, особливо в нічній та ранішній час. Ці епізоди зазвичай пов'язані із поширеною, але варіабельною за виразністю обструкцією дихальних шляхів, яка часто буває зворотною спонтанно або під впливом лікування (GINA, 2012).

Шифр МКХ-10:

J45 Астма.

J45.0 Астма з перевагою алергічного компонента.

J45.1 Неалергічна астма.

J45.8 Змішана астма.

J45.9 Астма неуточнена.

J46. Астматичний стан.

Як і в попередні роки залишаються відкритими питання успішного лікування БА. Хоча її базисна терапія включає застосування протизапальних препаратів (натрію кромоглікат, натрію недокроміл, топічні кортикостероїди), бронхолітиків (b2-агоністи, теофіліни), антилейкотрієнових препаратів (монтелукаст) або їх поєднання, у міжнародній практиці зростає актуальність досліджень, що розкривають механізми впливу лікування інфекцій на формування схильності до захворювання на астму й алергії у дітей, їх тяжкості.

Проспективні дослідження показали, що до 85–95 % загострень БА в дітей спричинені вірусною інфекцією (F. D. Martinez, 2007). Але асоціативний зв'язок між вірусами й бактеріями настільки тісний, що *in vivo* важко визначити питому вагу й роль при астмі по окремоті респіраторних вірусів і бактерій. З іншого боку, персистування хронічної інфекції, наявність у тому числі й позалегеневих вогнищ хронічної неспецифічної інфекції (аденотонзиліти, холецистити, тощо), підвищує чутливість до таких подразників, як віруси й алергени.

Не викликає сумніву, що ранній період життя дитини є критичним у розумінні формування здорової імунної системи й попередження гіперсенсibiliзації до алергенів. Тому надзвичайно актуальним вважається завдання збереження бактеріальної "екосистеми" слизових оболонок.

У кишечнику людини живе близько 100 трильйонів бактерії – більш 1000 видів. Професор Британського університету мікробіології Brett Finlay, а також Marc Ouellette, директор Канадського інституту досліджень в області охорони здоров'я, говорять, що корисні мікроорганізми, відомі як кишкова флора, яка відіграє важливу роль для здоров'я в цілому й імунної системи зокрема, зникають внаслідок широкого застосування сучасних удосконалених методів санітарії й АБ.

Однак, в експерименті після застосування стрептоміцину й ванкоміцину порушення бактеріальної флори кишечника були встановлені лише в молодих мишей з астмою, в той час, як в дорослих мишей з астмою їх не було (Antibiotics fueling rise in childhood asthma, claims research, 2012), що говорить про необхідність строгого дотримання правил застосування антибактеріальних засобів.

Згідно з даними Е. І. Юлиш (2011) в 62,5 % дітей, хворих на БА, виявляється інфікованість дихальних шляхів *S.pneumoniae*, у тому числі активний перебіг інфекції – в 74,1 %, латентний – в 25,9 % дітей. Для дітей, хворих на БА в комбінації з респіраторним хламідіозом, відзначений потрійний ріст захворюваності ускладненими формами ГРВІ.

Включення макролідів і інтерферонів у базисне лікування хворих на БА й інфікованих *S.Pneumoniae* дозволило підвищити ефективність лікування: частота й тривалість загострень зменшилась у 5 і 5,5 рази відповідно, число інтеркурентних захворювань – в 2,5 рази.

Доцільність застосування АБ при БА продовжує активно дискутуватися, оскільки є дані щодо їх ролі, як факторів ризику виникнення БА.

Результати мета-аналізу F. Mauga, L. Lynd (2006) підтвердили, що застосування АБ у дітей протягом перших 3 років життя є чинником ризику виникнення БА в майбутньому. Частота призначення АБ при респіраторній інфекції є вищою в дітей з нерозпізнаною астмою, ніж без неї – 64 і 2 % (F. Mauga та ін., 2011). До 7 років ризик залежав від кількості отриманих курсів АБ широкого спектра дії (A.L. Kozyrskuj, P. Ernst, A.V., 2007). Однак, Kusel M. M. і співавт. (2008) не виявили ніякого зв'язку між використанням АБ у ранньому періоді життя й астмою у віці до 5 років – спостереження 198 дітей від народження (M.M. Kusel et al., 2008).

Таблиця 8 – Рекомендації з АБТ бронхіальної астми у дітей (M. Коррї, 2009)

Збудник	Показання	Ліки
Віруси	Грип	Інгібітори нейромінідази*
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Інфекція та етіологічно підтверджений діагноз	Макроліди ‡ Доксициклін > 8 років
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Інфекція та етіологічно підтверджений діагноз Загострення астми та етіологічно підтверджений діагноз Випадки астми, резистентної до терапії?	Макроліди ‡ Доксициклін > 8 років
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Вогнищеві інфекції, як пневмонія та синусит Синусит через 10-14 днів вірусного риносинусита	Пеніциліни, цефалоспорини
<i>Haemophilus influenzae</i>	Вогнищеві інфекції та етіологічно підтверджений діагноз	амоксицилін, цефалоспорини
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Вогнищеві інфекції та етіологічно підтверджений діагноз	Макроліди ‡

Примітки:

- * – вакцинація – основний шлях профілактики грипу;
- ‡ – еритроміцин, кларитроміцин і азитроміцин однаково ефективні; кетоліди (телітроміцин) > 12 років.

Для пояснення даних феноменів була запропонована так звана «гігієнічна гіпотеза», яка отримала широке поширення останнім часом (Глобальна стратегія лікування та профілактики бронхіальної астми, 2002). Відповідно до даної гіпотези передбачається, що сучасний спосіб життя у великих мегаполісах створює умови для низького рівня контактів з різними мікробними антигенами, наслідком чого є порушення нормального балансу між симбіотною й патогенною мікрофлорою. У той же час, у людей, що менше зазнають впливу урбанізації і частіше зустрічаються з різними антигенами, формується нормальний тип реагування на інфекційні агенти.

В цілому, згідно з гігієнічною гіпотезою, рідкі контакти з антигенами в дитинстві, призводять до формування Th2-типу імунної відповіді зі схильністю до розвитку atopії, а більш часті контакти з антигенами формують Th1-тип, який є нормальною імунною відповіддю на інфекційні агенти (Ильина Н. И., 2004).

Лікування бактеріальних інфекцій у дітей з БА, у тому числі із загостренням, повинно розглядатися відповідно до загальних принципів АБТ (P. N. Black, 2001). Відомо, що лікування дорослих пацієнтів із загостренням астми із застосуванням макролідів, кетолідів, тетрацикліну або фторхінолонів є досить ефективним (F. Blasi, S.L. Johnston, 2006-2007). Автори вважають, що існує дві основні причини, чому такий ефект не слід очікувати в дітей. По-перше, 85% або навіть більше епізодів свистячого дихання або загострення астми викликаються вірусами. По-друге, виникнення інфекцій, спричинених атипovими бактеріями, рідко зустрічаються при БА в дітей дошкільного віку (M. Korppi et al., 1995). Хоча позитивні результати від застосування макролідів можуть бути пов'язані не тільки з антимікробною дією, але й з їх протизапальною, імуномодулюючою та мукоциліарною активністю (E. J. Giamarellos-Bourboulis, 2008; M. Shinkai, B. K. Rubin, 2005).

Strunk і співавт. (2008) протягом 6 тижнів визначали дозу будесоніду й сальметеролу, необхідну для контролю симптомів середньотяжкої й тяжкої астми в 292 дітей старше 6 років. Після цього, провели рандомізоване дослідження із застосуванням монтелукаста, АЗМ або плацебо в 55 дітей. Середній час від моменту рандомізації до встановлення недостатності контролю симптомів астми в групі АЗМ склало 8,4 тижні (95% ДІ: 4.3-17.3), у групі з монтелукастом – 13,9 тижні та в групі плацебо – 19,1 тижні. Результати виявилися статистично не значимим, тому зробили висновок про те, що АЗМ не є альтернативою кортикостероїдам в дітей з астмою.

Опубліковано два скринінгових дослідження в дітей. Так, S. Esposito і співавт. (2005) вивчили 352 дитини віком 1 – 4 роки з рецидивуючою інфекцією нижніх дихальних шляхів, у тому числі дітей із бронхообструктивним синдромом. Пацієнти були рандомізовані: одна група одержувала АЗМ по 10 мг/кг/добу по 3 дні на тиждень протягом 3 тижнів і бронхолітики, а друга група – тільки бронходилататори. Макролід-терапія значно знизил

симптоми, але тільки протягом першого місяця й тільки в дітей із серологічно й / або ПЛР-підтвердженою хламідійною інфекцією. Piacentini та співавт. рандомізували 16 дітей з астмою на одержання АЗМ або плацебо протягом 8 тижнів (G.L. Piacentini et al., 2007). Ніяких значних змін функції легенів у групах не спостерігалось, але в групі АЗМ покращилася бронхіальна реактивність до гіпертонічного розчину й поменшало число нейтрофілів у зіскрібках зі слизуватої. Виміри проводилися відразу після лікування. Для підняття рівня доказовості це дослідження повинне бути повторене на більшій кількості пацієнтів, за якими слід спостерігати більш тривалий час.

Отже, АБ повинні використовуватися в лікуванні БА в дітей тільки тоді, коли є активна бактеріальна інфекція. При цьому слід орієнтуватись на сучасні технології розумного використання АБ, що альтернативні невідкладній (терміновій) АБТ або доповнюють її: 1) лікування без АБ, 2) відкладене (відтерміноване) призначення АБ; 3) пацієнт-специфічна ротація АБ.

При неважких формах БА, при відсутності ризику бактеріальних ускладнень та при відсутності ознак активності бактеріальної інфекції, доцільно користуватись технологією відтермінованої АБТ. Батьків слід попередити звернутися за медичною допомогою знову, якщо стан дитини погіршиться.

У дітей віком до 5 років надзвичайно складно відрізнити РБ з БОС від початкових проявів БА, оскільки не існує певних патогномонічних симптомів, що дозволяють діагностувати БА в ранньому віці. У Консенсусі з діагностики та лікування БА у дітей PRACTALL (PRACTICAL ALLERGOLOGY), над яким тривалий час працювали експерти Європейської академії алергології й клінічної імунології та Американської академії алергології, астми та імунології (січень 2008), записано: «Немає єдиного рецепту щодо визначення діагнозу БА у дітей раннього віку, немає специфічних маркерів, потрібне тривале спостереження і ретельна диференційна діагностика». Вчасно і правильно поставлений діагноз забезпечує адекватність терапевтичної тактики.

6 АЛГОРИТМ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ І МЕТОДИКИ ВИЯВЛЕННЯ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ РЕСПІРАТОРНОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ

На практиці зазвичай непросто провести не тільки диференційну діагностику дитячої БА та РБ з БОС, але й складно вперше встановити діагноз астми, особливо у дітей до 5-річного віку. Щоб уникнути гіподіагностики БА та отримати додаткові орієнтири щодо призначення АБ, пропонуємо використовувати алгоритм, наведений у Додатку Б.

Перш ніж верифікувати діагноз астми у дітей, клініцист повинен провести диференціальну діагностику також з іншими захворюваннями (перелік в Додатку В).

Після верифікації діагнозу доцільно встановити характер запалення у бронхах і провести мікробіологічне дослідження. Встановлений спектр бактеріальної флори, що контамінує слизуваті верхніх дихальних шляхів, частіше не відбиває дійсного стану біоценозу трахео-бронхіального дерева. Тому для об'єктивізації й максимально точної етіологічної діагностики запалення при БА, доцільне бактеріологічне дослідження мокротиння або лаважної рідини. Однак, одержати мокротиння у більшості дітей не вдається. В таких випадках застосовується методика індукованого мокротиння.

Правила одержання матеріалу

для діагностики мікробного пейзажу дихальних шляхів.

Методика отримання назофарингеального лаважу.

Слід пам'ятати, що перші порції *назофарингеальної лаважної рідини* непридатні для дослідження через значний об'єм застійного секрету в порожнині носа. Тому для комплексного цитологічного й бактеріологічного дослідження використовують тільки другу та наступні порції. Перед узяттям мазків порожнину носа й задньої стінки глотки обробляють розчином фурациліну або настоєм теплого (не вище 37°C) міцного чаю. А якщо цього не зробити, то бактеріологічне й цитологічне дослідження будуть малоінформативними.

Певних правил слід дотримуватися й при узятті *мокротиння*. Хворому слід напередодні ввечері почистити зуби й прополоскати рота та глотку розчином фурациліну. Ранком, натще, необхідно вдруге ополоскати ротоглотку розчином фурациліну, а потім міцним чорним чаєм або настоєм кори дуба. Тільки після цього мокротиння збирають у стерильну чашку Петрі й направляють у бактеріологічну лабораторію, другу порцію використовують для цитологічного дослідження.

Методика отримання індукованого мокротиння.

Індуковане мокротиння отримують шляхом інгаляції 3 – 5 % розчину NaCl за допомогою ультразвукового небулайзера за методом I. Pin, P. G. Gibson (1992) у модифікації T. A. Popov, M. M. Pizzichini, E. Pizzichini (1995).

Перш за все вимірюють нормативний вихідний показник, який характеризує стан прохідності бронхів, а саме – пікову швидкість видиху у дітей старше 5 років. Потім пацієнт вдихає 200 мкг сальбутамолу через дозуючий інгалятор або небулайзер для попередження бронхоспазму та інгалюють 5 % стерильний гіпертонічний розчин сумарною тривалістю не більше 30 хвилин до появи у дитини продуктивного кашлю чи скарг на задишку, відчуття нестачі повітря, дискомфорт у грудній клітці, запаморочення. При появі у дитини продуктивного кашлю, пропонують встати, відкашлятися і виплюнути мокротиння в посуд, при цьому дитині пропонують нахилитися і виконують вібраційний масаж грудної клітки.

Якщо з'являється добре відкашлювання мокротиння, інгаляцію припиняють. Протягом 5 хвилин дитину просять періодично відкашлюватися і випльовувати мокротиння в посудину, причому якщо дитина не вміє відкашлювати і випльовувати мокротиння, то проводять вібраційний масаж по бічним і заднім поверхням грудної клітки, стимулюючи кашель. Через 5 хвилин після початку інгаляції або при появі скарг вимірюють пікову швидкість видиху, при зниженні нормативного показника більше, ніж на 20 %, та/або появі респіраторних симптомів, дитині знову проводять інгаляцію β_2 -агоністом короткої дії дозою 100 – 200 мкг сальбутамолу в залежності від віку. Потім повторно вимірюють названі параметри і при їх відновленні до норми продовжували індукцію до появи продуктивного кашлю.

Отриманий матеріал вважають придатним для дослідження, якщо мікроскопічно зміст клітин плоского епітелію не перевищує 20%. Для виготовлення мазків зразок отриманого мокротиння (не менш 1 мл) змішують із рівною порцією 0,1%-ного розчину ферменту (L-Ацетилцистеїн, дитіотреїтол або трипсин), суспензують протягом 10 хв. Клітинну суспензію відмивають у сольовому розчині Хенкса, фільтрують через нейлонову марлю, центрифугують протягом 10 хв. при 1000 об/хв, визначають життєздатність і цитоз, із клітинного осаду готують мазки. Останнім часом у багатьох лабораторіях для готування мазків використовують цитоцентрифуги, які дозволяють одержати стандартний моношаровий мазок із заданою щільністю клітинних елементів на склі. Такі стандартні цитопрепарати зручні для дослідження й дозволяють суттєво заощаджувати реактиви, що особливо важливо при проведенні дорогих імуноцитохімічних досліджень.

Дослідження індукованого мокротиння слід проводити не пізніше, ніж через 2 год. після отримання матеріалу. Увесь період часу зразки мокротиння необхідно зберігати при температурі 4° С.

Можливі ускладнення:

1. Індивідуальна непереносимість бронхолітика або гіпертонічного розчину,
2. Запаморочення через форсування дихання під час інгаляції.

Щоб уникнути ускладнень, перед початком дослідження необхідно пояснити батькам і дитині суть методу, його нешкідливість і безпеку, простежити за правильністю виконання.

Протипоказання до застосування методу:

1. Дихальна недостатність II–III ст.
2. Виражений бронхоспастичний синдром.

Перелік необхідного обладнання, лікарських засобів, медичних препаратів, виробів медичного призначення й інструментарію:

1. Ультразвуковий небулайзер зі швидкістю подачі аерозолію от 0,87 до 2,0 мл/хв і середнім масовим аеродинамічним діаметром часток ≤ 5 мкм.
2. Пікфлоуметр.

3. Швидкодіючий бронходилататор (сальбутамол, іпратропія бромід з фенотерола гідробромідом) у вигляді дозованого аерозолу або в небулах (для дітей віком до 5–7 років). Вибір бронходилататора залежить від діагнозу – БА або обструктивний бронхіт.

4. Розчини NaCl 3 – 5 %.

5. Стерильний посуд для збору мокротиння.

Метод індукції мокротиння відрізняється неінвазивністю, що дуже важливо для педіатричної практики, простотою виконання, безпекою для пацієнта, можливістю багаторазового одержання матеріалу, відсутністю необхідності в вартісному устаткуванні й дозволяє в 76–95% випадків одержати мокротиння, навіть у дітей при слабкому покахуванні, у фазі ремісії або в стані здоров'я. Може застосовуватись в амбулаторних і стаціонарних умовах.

Зібране індуковане мокротиння так само, як і лаважна бронхоальвеолярна рідина, є універсальним біологічним матеріалом, що дозволяє одержати інформацію не тільки про збудників запалення, але й про його характер при РБ, про фенотипи БА за клітинним складом мокротиння. Точна діагностика типу запальної реакції бронхів суттєво допомагає при виборі складу та режиму медикаментозної терапії.

7 БІОМАРКЕРИ БРОНХО-ЛЕГЕНЕВОГО ЗАПАЛЕННЯ.

ФЕНОТИПИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ЗА ОСНОВНИМИ ТИПАМИ КЛІТИН ЗАПАЛЕННЯ

Для визначення біомаркерів запалення та стану місцевого імунітету бронхів рекомендується визначати клітинний склад індукованого мокротиння, за вмістом в ньому еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів та альвеолярних макрофагів (див. вище), а також для виключення бактеріальних інфекцій дихальних шляхів – проводити мікробіологічне дослідження мазків з носу/зіву, промивних вод бронхів, індукованого мокротиння й/або лаважної рідини (у випадку проведення діагностичної/лікувальної фібробронхоскопії).

Виходячи з критеріїв цитологічного дослідження індукованого мокротиння БА можна поділити на 4 фенотипи за основними типами клітин запалення у бронхах (Матвієнко Ю. А., 2012). Для цього за вмістом еозинофілів (Еф), нейтрофілів (Нф), лімфоцитів (Лф) та альвеолярних макрофагів (Амф) в індукованому мокротинні обчислюють коефіцієнт гранулоцитарний Кг (формула 1) та коефіцієнт мононуклеарів Км (формула 2).

$$Кг = \frac{Еф}{Нф} \quad (1),$$

де Кг – гранулоцитарний коефіцієнт, Еф – відсоток еозинофілів, Нф – відсоток нейтрофілів.

$$Км = \frac{(Амф+Лф)}{(Еф+Нф)} \quad (2),$$

де K_m – мононуклеарний коефіцієнт, A_{mf} – відсоток альвеолярних макрофагів, L_f – відсоток лімфоцитів, E_f – відсоток еозинофілів, N_f – відсоток нейтрофілів.

Залежно від значень лейкоцитарних коефіцієнтів діагностують фенотипи БА за типом запального процесу:

$K_g < 0,8$ та $K_m < 1$ – нейтрофільний фенотип;

$K_g > 1,2$ та $K_m < 1$ – еозинофільний фенотип;

$1,2 \geq K_g \geq 0,8$ та $K_m < 1$ – змішаний еозинофільно-нейтрофільний фенотип;

$1,2 \geq K_g \geq 0,8$ та $K_m \geq 1$ – резидивний (мононуклеарний) фенотип.

У період ремісії резидивний фенотип виділити неможливо, тому що в мокротинні превалюють макрофаги. При встановленні еозинофільного типу запалення бронхів і негативних результатах бактеріологічного дослідження дихальних шляхів АБТ не проводиться. В інших випадках вибір АБ повинен ґрунтуватися на тяжкості перебігу захворювання, наявності ознак бактеріальної інфекції та / або її лабораторне підтвердження (для факультативної мікрофлори та умовнопатогенної – в титрах, що перевищують припустиму кількість, тобто $> 10^4$ КУО в 1 г або 1 мл біоматеріалу).

При виборі АБ для лікування БА доцільно перевагу віддавати азалідам, оскільки тільки вони здатні коригувати функціональні та/або конституціональні порушення фізіологічних бар'єрів: дефіцит секреторного IgA, зниження мукоциліарного кліренсу, порушення функцій макрофагів і нейтрофілів.

8 ДЕФІНІЦІЯ КОНТРОЛЮ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

У 2006 р. міжнародним узгоджувальним документом GINA (Global Initiative for Asthma) запропоновано чіткий поділ БА на контрольовану, частково контрольовану і неконтрольовану. Поняття контролю БА введено, щоб мати змогу визначати можливі найкращі результати лікування та відповідь пацієнта на терапію.

Виділяють :

- контрольований перебіг – відсутність або наявність мінімальних денних симптомів (≤ 2 тижнів), відсутність обмеження активності, нічних симптомів, відсутність або наявність мінімальної потреби в бронхолітиках при необхідності зняти симптоми (тижнів), нормальні показники ФЗД, відсутність загострень;

- частковий контроль – будь-яка ознака може відмічатися в будь-який тиждень;

- неконтрольований перебіг – ≥ 3 ознак часткового контролю, що з'являються в будь-який тиждень.

Рівень контролю та об'єм лікування визначають вибір відповідної тактики подальшої терапії.

Отже, хворі на БА з відповідним фенотипом відрізняються один від одного і за важкістю перебігу, і за ступенем контролю БА, а, отже, вимагають і диференційованої терапії.

9 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АЗИТРОМІЦИНУ У ДІТЕЙ ПРИ ЗАГОСТРЕННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА РЕЦИДИВУЮЧОГО БРОНХІТУ З БРОНХООБСТРУКТИВНИМ КОМПОНЕНТОМ

Нами вивчено вплив АБТ на частоту загострень РБ з бронхообструктивним синдромом і БА у дітей з урахуванням мікробіоценозу слизових верхніх дихальних шляхів.

Під спостереженням перебувало 53 дитини із загостренням РБ і 46 дітей віком від 4 до 17 років із загостренням персистоючої нетяжкої БА, які мали позитивні результати бактеріологічного дослідження дихальних шляхів. На етапі попереднього відбору встановлено відсутність висівання бактеріальної флори з носу та зіву при БА у 11,3 %, при ОБ – у 10,0 % дітей, які були виключені з подальшого дослідження. Групи склали репрезентативними за статтю та віком. Віддалені результати оцінювали через 1 та 2 роки після одужання.

Діагноз встановлювали відповідно до критеріїв, викладених у Протоколі лікування дітей, хворих РБ (наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005) і в Протоколі діагностики та лікування БА у дітей (Наказ МОЗ України № 767 від 27.12.2005). Комплекс обстеження включав оглядову рентгенографію органів грудної порожнини на основі цифрових комп'ютерних систем, загальний аналіз крові та сечі, бактеріологічне дослідження мокротиння (у тому числі індукованого), а за його відсутності – лаважної рідини та мазків із носу та зіву з визначенням чутливості до АБ (до лікування і через 10 днів після завершення АБТ), серологічні методи та ПЛР (виявлення атипичних МО), імунограму, огляд отоларинголога, при наявності показань – спірографія, фібробронхоскопія. У разі позитивних результатів мікробіологічного дослідження проводилось алергологічне обстеження на виявлення сенсibiliзації до мікробних антигенів.

АБ призначали при наявності одного або декількох клінічних ознак бактеріального запалення (слизисто-гнійний або гнійний характер мокротиння або виділень з носа; виразний інтоксикаційний синдром), при висіванні з верхніх дихальних шляхів патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів, факультативної мікрофлори в титрах, що перевищують припустиму норму.

Всі діти отримували антибактеріальну, муколітичну та відхаркувальну терапію. Кожну групу розділили на 2 підгрупи. У I підгрупі кожної групи (при РБ і БА) застосовували цефалоспорины протягом 7–10 днів РБ – 19 чол., БА – 21 чол.), у II групі – АЗМ (препарат

Ормакс «Сперко Україна») 1 раз на день, натщесерце, протягом 3 днів. Побічних ефектів АБ не спостерігалось.

Результати мікробіологічних досліджень мазків з носу/зіву показані в таблиці 9 та на рисунку 3.

Таблиця 9 – Динаміка розподілу основних представників мікрофлори верхніх дихальних шляхів у дітей з БА та РБ під час лікування АЗМ за результатами мікробіологічних досліджень мазків із носу/зіву; (М ± m) %¹

Групи МО	Частота висіву МО			
	БА, n ² =236		РБ n=472	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Стафілококи	57,6 ± 7,6	1,7 ± 1,1*	69,5 ± 8,3	4,9 ± 2,2*
Стрептококи	50,0 ± 7,1	0,8 ± 0,7*	42,8 ± 6,5	1,9 ± 1,3*
Атипова флора	7,2 ± 2,6	0,4 ± 0,04*	15,3 ± 3,9	0,6 ± 0,7*
Інші МО	21,6 ± 4,6	12,3 ± 3,5	23,3 ± 4,8	9,7 ± 3,1*

Примітки:

- ¹ – аналогічні результати були отримані в підгрупі 7–10-денних курсів цефалоспоринів;
- ² – n - кількість зразків: посіви мазків із носу та зіву;
- * – достовірна різниця до та після лікування.

Як видно з табл. 9, стафілококи та стрептококи висівались однаково часто при обох нозологіях. При БА, на відміну від РБ, атипові МО виявлялись удвічі рідше (P <0,05); *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *K.pneumoniae* – майже вдвічі частіше; а *S.agalactiae* у високому титрі перевищували в 6 разів (P <0,05). Стрептококи при БА та РБ були представлені *S.pneumoniae* у 7,5 і 4,3%, *S.agalactiae* у 22,6 і 4,3 %, *S.mitis* у 13,2 і 15,2 %, *S.epidermidis* у 22,6 і 23,9 % дітей відповідно.

Звертає увагу, що *S.aureus* зустрічався у 58,7 % дітей з БА та в 69,8% дітей при РБ, причому у¼ із них висівався в асоціації з іншими патогенними/умовно патогенними бактеріями. У дітей-носіїв *S.aureus* частота загострень РБ в анамнезі була вищою.

Отримані дані збігаються з результатами інших досліджень, в яких встановлено, що сьогодні стафілококом інфіковано до 70% населення. Стримувані імунною системою, умовнопатогенні стафілококи зазвичай не в змозі проявляти агресивність. Вони передаються дитині від мами або найближчих родичів, формуючи сімейні вогнища носіїв стафілококів або хронічної стафілококової хвороби. Аналогічне відбувається й при інших хронічних інфекціях – утворюються осередки респіраторних хламідіозів, мікоплазмозів, герпесвірусних

і урогенітальних інфекції, дисбактеріозів носоглотки та ін. Запорукою успішного лікування та одужання є, як правило, обстеження та лікування всіх членів сім'ї, хто тісно спілкується з дитиною.

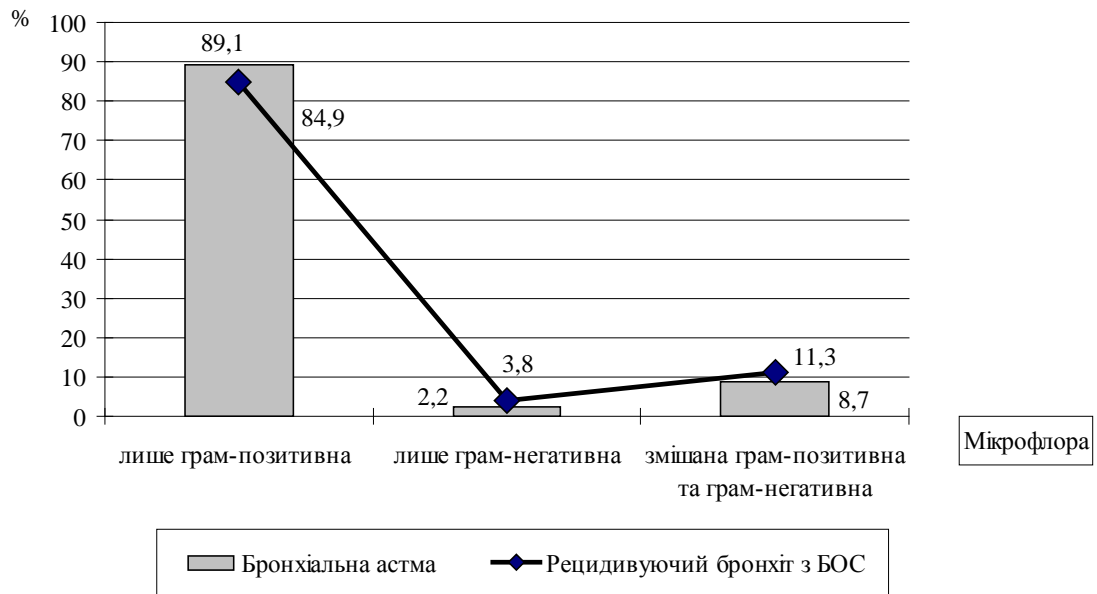


Рисунок 3. Розподіл дітей із загостренням БА та РБ з БОС за частотою контамінації слизуватих верхніх дихальних шляхів Г+ та Г- мікрофлорою

За даними рисунку 3, мікробний спектр біоценозу верхніх дихальних шляхів у обстежених дітей при хронічній бронхолегеневій патології, що супроводжується синдромом бронхіальної обструкції, представлений переважно Г+ мікрофлорою (*S.aureus*, *S.pneumoniae*, гемолітичні форми стрептококів і стафілококів, умовно патогенні стрептококи в титрі $>10^4$ КУО/мл) та в значно меншій мірі Г- мікрофлорою (при БА – 2,2% дітей, при РБ – 3,8 %) – *M.catarrhalis*, *H.influenzae*, *K.pneumoniae*, *Ps.morganii*, *Corynebacterium spp.* Всього інфікованих Г+ МО було 97,8 % дітей з БА та 96,2 % з РБ.

Переважна більшість бактерій, що персистувала на слизуватій верхніх дихальних шляхів у обстежених дітей, як при БА, так і при РБ, виявила чутливість до антибіотиків. Серед всіх зразків посівів частота резистентності (переважно до пеніциліну, бензилпеніциліну та ампіциліну) становила 11,0 і 10,4 %. Стійкість МО до АЗМ не перевищувала 0,8 і 1,1%, до еритроміцину – 0,4 і 1,3 %.

При контрольному обстеженні після вилікування у дітей встановлено зниження частоти висівання з носу/зіву *S.aureus*, *Str.pneumoniae*, *S.agalactiae*, *S.mitis*, *H.influenzae*, *Kl.pneumoniae* та ін., відзначена стабілізація показників системного імунітету. Перевагою АЗМ перед цефалоспоринами, як і більшістю інших макролідів, є клінічна активність щодо *S.aureus*, яка додатково розширює показання до його застосування.

Вивчення сенсibilізації до мікробних антигенів майже в кожній дитині показало кореляцію бактеріальної гіперсенсibilізації з результатами мікробіологічного дослідження відповідно спектру МО, висіяних з верхніх дихальних шляхах.

При РБ значну роль відіграє персистенція опортуністичної мікрофлори, полімікробні асоціації.

Отримані дані співпали із результатами інших досліджень, коли у 82,9% дітей із БА виявляли сенсibilізацію до антигенів *S.aureus*, у 53,8% – до *S.pneumoniae*, в 64,9% – до *E.coli*. Ще F. D. Martinez (1989) і S. Norn (1987) вказували на залежність торпідного перебігу БА та більшої потреби в інгаляційних кортикостероїдах у таких хворих. Проведення алергенспецифічної імунотерапії бактеріальними алергенами у обстежених дітей виявилось неможливим – заважали неодноразові погіршення перебігу БА внаслідок бескінечних ГРЗ.

Віддалені результати. Після одного 3-денного курсу АЗМ відмічено зменшення числа загострень БА та РБ з БОС, що спричинено зниженням антигенного навантаження за рахунок скорочення колонізації патогенними та умовно патогенними бактеріями дихальних шляхів, зменшенням гіперреактивності бронхів та згасанням хронічного запалення у них (за даними фібробронхоскопії та цитологічного дослідження лаважної рідини). Позитивний ефект отримано стійким у 80-90 % хворих протягом 2 років з надією на більш тривале поліпшення перебігу астми та рецидивуючого бронхіту в майбутньому.

Основні збудники хронічного бронхолегеневого запалення при БА та РБ виявили низький рівень резистентності до азитроміцину. Тому лікування дітей з хронічним бронхолегеневим запаленням азитроміцином має клініко-бактеріологічну ефективність, що дозволяє рекомендувати його для емпіричної терапії бактеріальних загострень бронхіальної астми та рецидивуючого бронхіту з бронхообструктивним синдромом.

РЕЗЮМЕ

Запропонований методичний посібник присвячений актуальній проблемі педіатрії – лікуванню рецидивуючого бронхіту та інфекційного фенотипу бронхіальної астми.

Враховуючи нові наукові розробки вітчизняних і зарубіжних дослідників, а також результати власних досліджень, у посібнику наведені сучасні підходи до антибіотикотерапії у дітей при бактеріальному загостренні бронхіальної астми та рецидивуючого бронхіту з бронхообструктивним синдромом, суть яких полягає у призначенні 3-денного курсу азитроміцину при наявності ознак бактеріального запалення. Застосування азалідів в дитячій пульмонологічній практиці є раціональною стратегією, що дозволяє при високому рівні комплайенсу підвищувати ефективність лікування та зменшувати вартість витрат.

Для проведення антибактеріальної терапії доцільно обирати азитроміцин, основне клінічне значення якого полягає у активності по відношенню до грампозитивних коків і внутрішньоклітинних збудників. Ці збудники встановлені, як провідні контаміанти слизуватих дихальних шляхів у дітей при хронічній бронхолегеневій патології, що супроводжується синдромом бронхіальної обструкції. Крім того, макроліди відносяться до числа найменше токсичних антибіотиків, що дуже цінується в педіатричній практиці.

При проведенні антибіотикотерапії слід враховувати локальні дані про видовий склад і чутливість збудників до антибактеріальних препаратів, оскільки надмірне, неправильне та хаотичне призначення антибіотиків при респіраторних інфекціях веде до ланки небажаних наслідків.

Залогом дотримання стратегії раціональної антибіотикотерапії є неухильне виконання простих правил:

- принцип «лікуй одразу правильно»;
- принцип мінімальної достатності;
- користування технологією «проліки»;
- застосування технології розумного використання антибіотиків;
- призначення пероральних лікарських форм антибіотиків при нетяжких інфекціях;
- дотримання умов покрокової, деескалаційної терапії.

Діти, що мають часті загострення бронхіальної астми та рецидивуючого бронхіту потребують систематичного мікробіологічного моніторингу верхніх дихальних шляхів. При цьому для широкого використання в амбулаторній практиці та в стаціонарних умовах при лікуванні бактеріального запалення при бронхообструктивних захворюваннях у дітей рекомендується короткотерміновий режим терапії азитроміцином.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Шано, В. П. Сепсис и синдром системного воспалительного ответа [Текст] / В. П. Шано, А. Н. Нестеренко, Ф. И. Гюльмамедов // *Анестезиология и реаниматология*. 1998. – № 4. – С. 60–64.
2. Goldstein, B. Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics [Text] / B. Goldstein, B. Giroir, A. Randolph // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2005. – V. 6. – P. 2–8.
3. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis [Text] / Marra F. [et al.] // *Chest.* – 2006. – № 129. – P. 610–618;
4. Kozyrskyj, A. L. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life [Text] / A. L. Kozyrskyj, P. Ernst, A.B. Becker // *Chest.* – 2007. – № 131. – P. 1753–1759;
5. Antibiotic use in the first year of life and risk of atopic disease in early childhood [Text] // Kusel M. M. [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2008. – № 38. – P. 1921–1928.
6. Black, P. N. Antibiotics for the treatment of asthma [Text] / P. N. Black // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2001. – № 7. – P. 266–271.
7. Blasi, F. The role of antibiotics in asthma [Text] / F. Blasi, S. L. Johnston // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2007. – № 29. – P. 485–493.
8. Johnston, S. L. Macrolide antibiotics and asthma treatment [Text] / S. L. Johnston // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – № 117. P. 1233–1236.
9. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma [Text] / S. L. Johnston [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – № 354. – P. 1589–1600.
10. Korppi, M. Chlamydial infection and reactive airway disease [Text] / M. Korppi, M. Leinonen, P. Saikku // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 1995. – № 149. – P. 341–342.
11. Giamarellos-Bourboulis, E. J. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators [Text] / E. J. Giamarellos-Bourboulis // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2008. – № 31. – P. 12–20;
12. Shinkai, M. Macrolides and airway inflammation in children [Text] / M. Shinkai, B. K. Rubin // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2005. – № 6. – P. 227–235.
13. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study [Text] / Strunk R. C. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. № 122. – P. 1138–1144.
14. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections [Text] / S. Esposito [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – № 24. – P. 438–444.

15. Azithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and neutrophilic airway inflammation in asthmatic children: a preliminary report. [Text] / G.L. Piacentini [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2007. – № 28. – P. 194–198.
16. Dunn, J. C. Azithromycin: a review of its pharmacological properties and use as 3-day therapy in respiratory tract infections [Text] / J. C. Dunn, L. B. Barradell // *Drugs.* –1996. – № 51. – P. 483–505.
17. Самсыгина, Г. А. Место и роль макролидных антибиотиков в педиатрии [Текст] / Г. А. Самсыгина // *Педиатрия.* – 2007. – № 2. – С. 96–100.
18. Ubukata, K. In vitro activities of new ketolide, telithromycin, and eight other macrolide antibiotics against *Streptococcus pneumoniae* having *mefA* and *ermB* genes that mediate macrolide resistance [Text] / Ubukata K., Iwata S., Sunakawa K. // *J. Infect. Chemother.* – 2003. – № 9 (3). – P. 221–226.
19. Kastner, U. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children [Text] /U. Kastner, J. P. Guggenbichler // *Infection.* – 2001.–№ 329.– P. 251–256.
20. Буторов, И. В. Клиническая эффективность антихеликобактерной терапии язвенной болезни азитромицином и амоксициллином в условиях дневного стационара [Текст] / И. В. Буторов // *Сучасна гастроентерологія.* – 2005. – № 4 (24). – С. 58–62.
21. Bryskier A, Agouridans C, Chantot J-F. Macrolides, azalides and streptogramins: structure and activity [Text] / Neu H. C. [eds.] : in *The New Macrolides, Azalides and Streptogramins, Pharmacology and Clinical Applications.* – New York: Marcel Dekker, 1993. – P. 3–11.
22. Gosciniak, G. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* strains to Azithromycin [Text] / G. Gosciniak, D. Kovacic, A. Przondo-Mordarska // *Proceedings of the 8th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* – Lausanne, Switzerland, 1997. – P. 945.
23. Чувствительность гонококков к антибиотикам и выбор антибактериальных препаратов при гонококковой инфекции [Текст] / Л.С. Страчунский [и др.].–информационное письмо.– МАКМАХ ; Россия, 1999.–15 с.
24. Самарин, Д. В. Клінічна фармакологія антибіотиків групи макролідів [Текст] / Д. В. Самарин // *Therapia. Український медичинський вестник.* – 2008. – № 1. – С. 50–53.
25. Antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in 2003 – results of the Multinational GRASP Surveillance Program [Text] / Heilmann K. [et al.] // *Proceedings of 14th ECCMID, Prague, Czech Republic.* – 2004. – P. 1130.
26. Rehg J.E. A comparison of anticryptosporidial activity of paromomycin with that of other aminoglycosides and azithromycin in immunosuppressed rats [Text] / J.E. Rehg // *J. Infect. Dis.* – 1994. – № 170. – P. 934–938.
27. ATC, 2007.

28. Azithromycin-resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000 – 2004 [Text] / Mitchell S.J. [et al.] // Clin. Infect. Dis.– 42 (online edition), 2006.
29. Yamaji, E. In vitro antibacterial activity of amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, and tinidazole against *Helicobacter pylori* [Text] / E. Yamaji, I. Nakayama, E. Yoshikawa.– In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.– Toronto, 1997.– abstr. E-21.30.
30. Niederman, M.S. Recent advances in community-acquired pneumonia: inpatient and outpatient [Text] / M.S. Niederman // Chest. – 2007. – № 131. – P. 1205–1215.
31. Macrolides as antimycobacterial agents [Text] / Neu H.C. [et al.]– In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins ; in Clinical Practice New York, 1995. – P. 121–129.
32. Mandel, E. M. Efficacy of 20-vs. 10-day antimicrobial treatment for acute otitis media / E.M. Mandel [et al.] //Pediatrics. – 1995. – № 96. – P. 5–13.
33. Wang, D. Activity of ciprofloxacin and azithromycin on biofilms produced in vitro by *Haemophilus influenza* [Text] / D. Wang, Y. Wang, Y. N. Liu // Chin. Med. J. – 2009.– Vol. 122, № 11. – P. 1305–1310.
34. Macrolides decrease the minimal inhibitory concentration of anti-pseudomonal agents against *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients in biofilm [Text] / L. L. Lutz [et al.] // BMC Microbiol. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 196.
35. Data from Tygacil (tigecycline) prescribing information. Revised January, 2011.
36. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility Testing; Twenty First Informational Supplement; 2011.
37. Langtry, H. D. Azithromycin: a review of its use in paediatric infectious diseases [Text] / H. D. Langtry, J. A. Balfour // Drugs. – 1998, – № 56.– P. 273–297.
38. Zackom, H. Pulmonary Differential Diagnosis / H. Zackom.–WB Saunders, London.- 2000.- 885 p.
39. Langtry, H. D. Azithromycin: a review of its use in paediatric infectious diseases [Text] / H. D. Langtry, J. A. Balfour // Drugs. – 1998, – № 56.– P. 273–297.
40. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. – Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – М., «Фармединфо», 2000. – 190 с
41. Peters, D. H. Azithromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy [Text] / D. H. Peters, H. A. Friedel, D. Tavish // Drugs.– 1992.– №44.–P.750-759.
42. Ханд, В. Н. Механизмы накопления и выброса А. в полиморфо-ядерных лейкоцитах человека [Текст] / В. Н. Ханд, Д. Л. Ханд // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – № 47 (7). – С. 6–12.

43. Cellular uptake and efflux of azithromycin, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, and cethromycin [Text] / Bosnar M. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – № 49 (96). – P. 2372–2377.
44. Djokic, S. Antibacterial in vitro evaluation of 10-dihydro-10-deoxo-11-azaerythromycin A: synthesis and structure activity relationship of its acyl derivatives [Text] / S. Djokic, G. Kobrehel, G. J. Lazarevski // *Antibiot.* – 1987. – № 40. – P. 1006–1015.
45. Foulds G., The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues [Text] / G. Foulds, R. M. Shepard, R. B. Johnson // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1990 – Vol. 25, № A. – P. 73–82.
46. Ratjen, F. Effect of Azithromycin on Systemic Markers of Inflammation in Patients With Cystic Fibrosis Uninfected With *Pseudomonas aeruginosa* [Text] / F. Ratjen // *Chest.* – 2012. – Vol. 142, № 5. – P. 1259–1266.
47. Березняков, И. Г. Азитромицин (сумамед®) и другие макролиды: перспективы клинического использования [Текст] / И. Г. Березняков // *Новости медицины и фармации : всеукр. спец. мед.-фармац. изд.* – 2010. – № 318. – С. 10–22.
48. McDonald, P. J. Postantibiotic of bacteria pretreated with antibiotics to activity of leucocytes [Text] / P. J. McDonald, B. L. Wetherhall, H. Pruul // *Rev. Infect. Dis.* – 1981. – № 3. – P. 38–44.
49. Визель, А. А. Сравнение различных режимов терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией [Текст] / А. А. Визель, Г. В. Лысенко // *Consilium Medicum.* – 2012. – Том 14, № 11. – С. 22–25.
50. Андреева, И. В. Современные тенденции применения азитромицина при остром стрептококковом остром стрептококковом тонзиллофарингите и остром среднем отите: короткие курсы, высокие дозы [Текст] / И. В. Андреева, О. А. Егорова, О. У. Стецюк // *Лечащий врач.* – 2011. – № 5. – С. 63–68.
51. Синопальников, А. И. Новая лекарственная форма азитромицина при лечении инфекций нижних дыхательных путей / А. И. Синопальников, А. Г. Романовских // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2006. – Том 8, № 4. – С. 350–358.
52. Azithromycin to prevent *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia by inhibition of quorum sensing: a randomized controlled trial [Text] / van Delden C. [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2012. – № 38 (7). – P. 1118–1125
53. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa* [Text] / Saiman L. [et al.] // *JAMA.* – 2003. – V. 290, № 13. – P. 1749–1756.
54. Efficacy, safety and tolerability of 3 day azithromycin versus 10 day co-amoxiclav in the treatment of children with acute lower respiratory tract infections [Text] / A. Ferwerda [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2001. – № 47. – P. 441–446.

55. Richard K. Albert. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD [Text] / Richard K. Albert [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011/ – № 365. – P. 689–698.
56. ФАРМиндекс. – 1998. – № 56.
57. Геппе, Н. А. Антибиотикотерапия при острых респираторных заболеваниях у детей [Текст] / Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова // *Consilium medicum. Педиатрия.* – 2005. – № 2. – С. 4–8.
58. Малов, В. А. Микробиоценоз желудочно–кишечного тракта: современное состояние проблемы [Текст] / В. А. Малов, Н. М. Гюлазян // *Лечащий врач.* – 2007.– № 6. – С. 10–14.
59. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28 th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases, 2009.
60. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin in adults and children [Text] / S. Hopkins // *Rev Contemp Pharmacother.*–1994.– Vol. 5.– P. 383–389.
61. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. Российское респираторное общество. М., 2011. – 61с.
62. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. – М. : Российское респираторное общество, 2010. – 83 с.
63. Powers, J. L. Properties of azithromycin that enhance the potential for compliance in children with upper respiratory tract infections [Text] / J. L. Powers // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1996.– Vol. 15, № 9.– P. 30–37.
64. A pooled analysis of seven randomized crossover studies of the palatability of cefdinir oral suspension versus amoxicillin/clavulanate potassium, cefprozil, azithromycin, and amoxicillin in children aged 4 to 8 years [Text] / С.Holas [et al.] // *Clinical Therapeutics* – 2005.– Vol.27, №12.– P. 1950–1960.
65. Страчунский, Л. С. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей [Текст] / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов – М.: Медицинское информационное агентство; 2009. – 448 с.
66. Powers, J.L. Comparison of the palatability of the oral suspension of cefdinir vs. amoxicillin/clavulanate potassium, cefprozil and azithromycin in pediatric patients [Text] / J.L. Powers, W.M. Gooch, L.P. Oddo // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2000. – Vol. 19, № 12. – P. 174–180.
67. Steele, R. W. Compliance issues related to the selection of antibiotic suspensions for children [Text] / R. W. Steele, M. P. Thomas, R. E. Bégué // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – № 20. – P. 1–5.
68. Матвиенко, Ю. А. Значение лабораторной диагностики для дифференциального подхода к установлению этиологии аллергических заболеваний в пульмонологии (часть 2) [Текст] / Ю. А. Матвиенко // *Астма та алергія.* – 2012. – № 3. – С. 58–64.

69. Ильина, Н. И. Эпидемия аллергии – В чем причины? [Текст] / Н. И. Ильина // Рос. аллерголог. журн. – 2004. – № 1. – С. 37–41.
70. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы [Текст] // Национальные институты здоровья США ; Перевод с английского. – М., «Атмосфера», пересмотр 2002. – С. 22–34.
71. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates [Text] / H. Bisgaard [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 1487–1495.
72. Martinez, F. D. Asthma and wheezing in the first six years of life [Text] / F. D. Martinez [et al.] // The Group Health Medical Associates. N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 133–138; Allander, T. Human bocavirus and acute wheezing in children [Text] / T. Allander [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44. – P. 904–910
73. Martinez, F. D. Role of respiratory infections in onset of asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / F. D. Martinez // Clin Exp Allergy. – 1999. – № 29, Suppl 2. – P. 53–58.
74. Norn, S. A medical hypothesis. Bacteria induced histamine release: Possible relationship to asthma [Text] / S. Norn // Rev. Franc. Allergol. Immunol. Clin. – 1988. – 28 (3). – P. 199–203.
75. Rachel G. Robinson. Pediatric asthma: principles and treatment [Text] / Rachel G. Robinson, Rajesh Kumar // Allergy and Asthma Proceedings. – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 32–35.

Додаток А

Вікові симптоми функціонування життєвоважливих органів та лабораторні дані

Вік дитини	Частота серцевих скорочень, уд/хв		Частота дихання, дих/хв	Кількість лейкоцитів, $\times 10^3/\text{мм}$	АТ систолічний, мм рт.ст.
	Тахікардія	Брадикардія			
0 діб–1 тиж.	>180	<100	>50	>34	<65
1 тиж.–1 міс.	>180	<100	>40	>19,5 або	<75
1 міс.–1 рік	>180	<90	>34	>17,5 або	<100
2–5 років	>140	Не застосовується	>22	>15,5 або	<94
6–12 років	>130	Не застосовується	>18	>13,5 або	<105
13–18 років	>110	Не застосовується	>14	>11 або	<117

Примітка. Нижні межі для частоти серцевих скорочень, кількості лейкоцитів, систолічного артеріального тиску є 5 перцентиль; верхні межі для частоти серцевих скорочень, частоти дихання і кількості лейкоцитів відповідають 95 перцентиль.

Додаток Б

Маркери ранньої діагностики БА у дітей

Маркери	
ОСНОВНІ	ДОДАТКОВІ
Скарги	Показники венозної крові
– приступи немотивованого сухого нападоподібного кашлю	Підвищений вміст IgE
– “свистяче” дихання (wheezing)	Підвищений рівень еозинофільного катіонного протеїну
↓	
Анамнез	Підвищення рівня еозинофілів у індукованому мокротинні
– повторний нічний кашель у практично здорової дитини	
– переважання нічних епізодів бронхіальної обструкції	
– епізодичний характер бронхіальної обструкції після фізичного навантаження	Підвищення активності Th2-лімфоцитів з гіперпродукцією інтерлейкіну ІЛ-4
– сезонність виникнення симптомів	
– напади ядухи у дітей шкільного віку	Підвищення активності Th2-лімфоцитів з гіперпродукцією інтерлейкіну ІЛ-4
– поліорганна атопія (атопічний дерматит та/чи алергічний риніт, харчова алергія тощо)*	
– обтяжена з алергії спадковість*	
– часті респіраторні захворювання у перші роки життя – 4 рази на рік та більше *	
– рецидивуючі ларингостенози у віці старше 3 років *	

Примітка. * – суттєво підвищують ймовірність діагнозу БА у дітей за наявності вищевказаних симптомів.

Додаток В

Нозології, що потребують диференціальна діагностика з бронхіальною астмою у дітей
(Rachel G. Robinson, 2012)

Вікова категорія	Нозологічна одиниця
Діти 1-го року життя (немовлята)	Бронхіоліт Пневмонія та кашлюк Гастроєзофагеальний рефлекс Бронхолегенева дисплазія Муковісцидоз Аспірація їжі або порушення ковтання Вроджені вади серця Вроджені вади дихальних шляхів: - підскладковий стеноз; - ларинготрахеомаліяція; - ларингеальна мембрана; - різні причини, що чинять зовнішню компресію дихальних шляхів; - трахеостравохідна норія; - дефекти бронхолегеневих структур. Імунодефіцити Дискінезія миготливого епітелію
Діти до 3 років життя	ГРВІ, бронхіоліт та круп Пневмонія та коклюш Гастроєзофагеальний рефлекс Аспірація Сторонні тіла дихальних шляхів Муковісцидоз Епіглотит Анафілаксія Синдром імунодефіцитів Синдром первинної циліарної дискінезії (синдром Картагенера)
3 – 12 років	Гастроєзофагеальний рефлекс Синусити Інші інфекційні процеси, включно кашлюк та круп Пневмонія, включно мікоплазменна Анафілаксія Туберкульоз