

Н.А. Геппе,*д.м.н., заслуженный врач РФ, директор НОКЦ «Здоровый ребенок», профессор, заведующая кафедрой детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***А.Б. Малахов,***д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***И.К. Волков,***д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***И.А. Дронов,***к.м.н., доцент кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***N.A. Geppe,***MD, honoured doctor of Russia, director of the Research and educational clinical centre «Healthy Child», prof., head of the chair of childhood diseases of the I.M. Sechenov First MSMU***A.B. Malakhov,***MD, prof. of the chair of childhood diseases of the I.M. Sechenov First MSMU***I.K. Volkov,***MD, prof. of the chair of childhood diseases of the I.M. Sechenov First MSMU***I.A. Dronov,***PhD, associate prof. of the chair of childhood diseases of the I.M. Sechenov First MSMU*

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

DISCUSSION QUESTIONS ABOUT COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Наталья Анатольевна Геппе, директор НОКЦ «Здоровый ребенок», профессор, заведующая кафедрой детских болезней

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19

Телефон: 8 (499) 248–64–79

E-mail: kaf-child@mma.ru

Статья поступила в редакцию: 27.02.2014

Статья принята к печати: 11.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Nataliya Anatolievna Geppe, director of the Research and educational clinical centre «Healthy Child», prof., head of the chair of childhood diseases

Address: 19 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435

Tel.: 8 (499) 248–64–79

E-mail: kaf-child@mma.ru

The article received: 27.02.2014

The article approved for publication: 11.03.2014

Аннотация. В статье рассматриваются методы диагностики и лечения внебольничной пневмонии у детей, обсуждаются практические вопросы этиологии и симптоматики заболевания.

Annotation. This article discusses methods of diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children, focuses on the practical issues of etiology and symptoms of the disease.

Ключевые слова. Детские болезни, внебольничная пневмония, диагностика и лечение.

Keywords. Childhood diseases, community-acquired pneumonia, diagnosis and treatment.

Внебольничная пневмония (ВП) — острое инфекционное заболевание легких, преимущественно бактериальной этиологии, развившееся во внебольничных условиях или в первые 48–72 ч после госпитализации, сопровождаемое симптомами поражения нижних дыхательных путей (лихорадка, кашель, одышка и физикальные изменения), при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме [1]. Незрелость иммунной системы и анатомо-физиологические особенности органов дыхания обуславливают высокую частоту пневмонии у детей, прежде всего в первые годы жизни.

Ранняя диагностика и своевременно начатое правильное лечение определяют течение и прогноз заболевания. Однако, в реальной практике диагноз пневмонии при обращении к педиатру своевременно устанавливается менее чем у 30% пациентов [2–3]. Этиология ВП в амбулаторных верифицируется только в 10% случаев, что связано со сложностью получения мокроты у детей, недостаточной доступностью бактериологических исследований [1].

В 2010 г. была подготовлена научно-практическая программа «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика» при участии 65 экспертов из России и

стран СНГ. За прошедшие 4 года с момента первого издания программы появились новые клинические и эпидемиологические исследования, касающихся ВП у детей. С 2012 года отмечается рост заболеваемости пневмонией в разных возрастных группах. В этой связи целесообразна активная дискуссия по актуальным проблемам, связанным с ВП. Особый интерес представляет вопросы АБТ и вакцинопрофилактики ВП у детей.

Этиология ВП имеет принципиальные возрастные особенности. Согласно существующим исследованиям в возрасте от 1 до 3 месяцев частыми возбудителями ВП являются различные вирусы, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia trachomatis*. У детей в возрасте от 3 месяцев до 5 лет основным возбудителем заболевания является *Streptococcus pneumoniae*, определенное место в этиологической структуре занимают также *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*. В возрасте старше 5 лет увеличивается роль атипичных возбудителей (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*), при этом также сохраняется большое значение *S. pneumoniae* [1].

В нашей стране основными препаратами для АБТ при ВП у детей остаются пенициллины, цефалоспорины и макролиды. В современном руководстве по лечению ВП у детей американского общества по инфекционным заболеваниям в качестве одного из антибактериальных препаратов назван также левофлоксацин [4]. В России все зарегистрированные в настоящее время фторхинолоны противопоказаны до 18 лет (кроме ципрофлоксацина, который разрешен для применения в детском возрасте по отдельным показаниям), и, кроме того, не зарегистрированы формы левофлоксацина для детей. В отдельных случаях рекомендуются препараты других групп — карбапенемы, линкозамиды, оксазолидиноны, гликопептиды (табл. 2) [1].

Основным антибактериальным препаратом для лечения детей от 3 месяцев до 5 лет является амоксициллин, который сохраняет высокую активность в отношении основного возбудителя ВП в этом возрасте — пневмококка [1]. Вышедшие в 2011 г. руководства по лечению ВП у детей американского общества по инфекционным заболеваниям и британского торакального общества также рассматривают амоксициллин в качестве препарата выбора [4]. Высокая эффективность амоксициллина при ВП у детей, в том числе при тяжелой, была показана в нескольких систематических обзорах, опубликованных в 2013–2014 гг. [5–6]. По данным ряда включенных в эти обзоры исследований амоксициллин не уступает по эффективности парентеральным антибиотикам. Амоксициллин в форме диспергируемой таблетки (Солютаб) по сравнению с амоксициллином в виде капсул и таблеток имеет лучшую биодоступность — более 95% против 70–90%, что дает ряд значимых преимуществ по сравнению с другими формами амоксициллина, особенно в педиатрической практике.

В научно-практической программе ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат) рассматриваются в качестве препаратов выбора для лечения ВП у детей в ряде определенных случаев — у детей возрасте 1–3 мес., при наличии фоновых заболеваний или если ребенок получал антибиотики в последние 3 месяца.

Определенной проблемой является выбор дозы амоксициллина (в том числе в составе ингибиторозащищенных пенициллинов) для лечения ВП. В научно-практической программе в качестве обычной дозы амоксициллина для лечения ВП у детей было указано 45 мг/кг в сутки. Рост уровня резистентности пневмококка к пенициллину отмечается повсеместно в течение последних десятилетий. Резистентность пневмококков к β -лактамам обусловлена модификацией пенициллинсвязыва-

Таблица 1.

Выбор антибиотика для лечения ВП у детей в зависимости от возбудителя

Возбудитель	Препараты выбора		Альтернативные препараты
<i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат, Макролиды	Ампициллин (парентерально), Амоксициллин/клавуланат, ЦС II-IV поколения, Карбапенемы, Линкозамиды
<i>H. influenzae</i>		Амоксициллин/клавуланат, Азитромицин, Кларитромицин, Цефуроксим	Ампициллин (парентерально), Амоксициллин/клавуланат, ЦС II-IV поколения, Карбапенемы
<i>M. pneumoniae</i>	Макролиды		-
<i>S. pneumoniae</i>			
<i>C. trachomatis</i>			
<i>E. coli</i>	Амоксициллин/клавуланат		ЦС II-IV поколения, Карбапенемы
<i>S. aureus</i>			Линезолид, Ванкомицин

вающего белка, и что преодоление данного механизма резистентности достигается путем повышения дозы амоксициллина до 80–90 мг/кг в сутки. В связи этим было рекомендовано использовать данные дозы амоксициллина для лечения ВП у детей в регионах с высоким уровнем резистентности пневмококка к пенициллину, а также у пациентов с риском того, что заболевание вызвано резистентным штаммом пневмококка — возраст до 2 лет, посещение дошкольных образовательных учреждений и нахождение в детских учреждениях с круглосуточным пребыванием, использование АБТ в последние 3 месяца.

По данным российского мультицентрового исследования, проведенного в 2006–2009 гг., доля штаммов пневмококка с высокой резистентностью к пенициллину составила 2,1%, с промежуточной резистентностью — 9,1% [7]. При этом уровень резистентности пневмококка к амоксициллину составлял всего 0,4%. Эти данные позволяли отказаться от широкого применения высоких доз амоксициллина. В тоже время, опубликованное недавно исследование, анализировавшее резистентность пневмококка в США в период с 1998 по 2011 годы, показало существенный рост резистентности возбудителя к амоксициллину — до 18,9% [8].

Определенную проблему представляет выбор режима применения амоксициллина и ингибиторозащищенных аминопенициллинов. Согласно инструкции эти препараты допустимо использовать как 3, так и 2 раза в сутки. Все β -лактамы антибиотиков являются препаратами с эффектом, зависящим от времени превышения минимальной подавляющей концентрации (МПК) для возбудителя [9]. При этом для достижения надежного эффекта концентрация β -лактама должна превышать МПК не менее 40% от времени между приемами препарата (Т), а максимальный эффект достигается при значении показателя $T > \text{МПК}$ более 50% [10]. Данные ряда исследований показали, что значение $T > \text{МПК}$ для пневмококка существенно выше в том случае, если одинаковая суточная доза амоксициллина или амоксициллина/клавуланата разделена на 3 приема, а не на 2 [11–12]. Поэтому, для лечения тяжелой ВП у детей рекомендуется разделять суточную дозу амоксициллина или амоксициллина/клавуланата (при пероральном использовании) на 3 приема.

Высокую актуальность в АБТ при ВП у детей сохраняют макролидные антибиотики, что было отмечено в заключении заседания экспертного совета, прошедшего в феврале 2014 года под эгидой Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Препараты данной группы обладают активностью как в отношении пневмококка, так и в отношении атипичных возбудителей ВП. Уровень

резистентных штаммов *S.pneumoniae* к макролидным антибиотикам в Российской Федерации составляет менее 8% [7]. Макролиды — единственная группа антибиотиков, которая используется у детей для лечения ВП, вызванной микоплазмами и хламидиями. При ВП пневмококковой этиологии эти препараты рекомендуются использовать у пациентов с аллергией на пенициллины. Отдельно следует отметить азитромицин и кларитромицин, которые обладают активностью в отношении гемофильной палочки. В ряде случаев (тяжелая ВП, недостаточная эффективность стартовой терапии амоксициллином, ВП смешанной этиологии) целесообразно использование комбинации β -лактамных антибиотиков (цефалоспоринов и пенициллинов) в комбинации с макролидами [1].

Продолжительность АБТ зависит от наличия сопутствующей патологии, тяжести заболевания и в большинстве случаев составляет от 7 до 14 дней [1]. Эффективность 3-дневного курса АБТ у детей с нетяжелой пневмонией в возрасте от 2 месяцев до 5 лет была показана в Кохрановском систематическом обзоре 2008 года [13]. Обзор включал 3 крупных рандомизированных исследования (почти 6 тысяч пациентов), проведенных в развивающихся странах. Диагноз «пневмония» в этих исследованиях выставлялся на основании клинических данных — лихорадка, кашель, тахипное. Анализ результатов рентгенографии грудной клетки в одном из включенных в данный обзор исследований (почти 2 тысячи детей), показал, что только у 14% пациентов были выявлены рентгенологические изменения, характерные для пневмонии [14]. Недавнее доказательное исследование, включавшее детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с рентгенологически подтвержденной нетяжелой ВП, показало низкую эффективность 3-дневного курса АБТ (60%). В тоже время 5-дневный и 10-дневный курсы демонстрировали одинаково высокую эффективность (100%) [15]. В целом, анализ имеющихся в настоящее время научных данных показывает, что длительность АБТ при подтвержденной ВП у детей должна составлять не менее 5 дней.

Также необходимо отметить, что в настоящее время имеются возможности для обоснованного сокращения длительности курсов АБТ у детей, госпитализированных по поводу ВП. В 2011 и 2013 гг. были опубликованы два клинических исследования, в которых вопрос о назначении и длительности применения АБТ при ВП у детей решался с учетом уровня прокальцитонина (ПКТ) крови [16–17]. В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы на две группы: в основной группе АБТ проводилась при уровне ПКТ более 0,25 нг/мл, в контрольной — по клиническим показаниям. Основные результаты этих исследований представлены в табл. 2.

Таблица 2.

**Результаты исследований по проведению АБТ при ВП
у детей под контролем уровня ПКТ крови**

Исследование	Esposito S., et al. (2011) [16]	Baer G., et al. (2013) [17]
Число пациентов с ВП	310	215
Возраст пациентов	1 месяц— 14 лет	1 месяц— 18 лет
Частота назначения АБТ в основной и кон- трольной группе (%)	85,8 vs 100 ($p < 0,05$)	71 vs 79
Длительность АБИ в ос- новной и контрольной группе (дни)	5,37 vs 10,96 ($p < 0,05$)	5,7 vs 9,1 ($p < 0,001$).

Как видно из результатов указанных исследований, назначение АБТ под контролем уровня ПКТ позволяет значительно сократить частоту назначения антибиотиков и длительность их применения.

В целом, проведенные в последние годы исследования показали, возможность сокращения в 1,5–2 раза длительности курса АБТ при ВП у детей в случае контроля уровня ПКТ крови, что дает очевидные экономические преимущества за счет сокращения потребления антибиотиков, сокращения сроков госпитализации, уменьшения расходов на лечение нежелательных лекарственных явлений, сдерживания роста резистентности бактериальных возбудителей. Однако, определение уровня ПКТ в настоящее время включено только в стандарт оказания медицинской помощи больным с тяжелой пневмонией [18]. Целесообразно определение уровня ПКТ крови всем госпитализированным детям с ВП с использованием приборов для определения ПКТ с функциональной чувствительностью не более 0,1 нг/мл.

В 2014 г. в российский национальный календарь включена прививка против пневмококковой инфекции [19]. Данное нововведение предполагает вакцинацию детей первых лет жизни, для которых пневмококк представляет наибольшую опасность. С этой целью могут быть использованы вакцины, конъюгированные с белком, эффективные у детей с двух месяцев жизни. По данным кохрановского систематического обзора, включавшего 11 сравнительных исследований в разных странах (более 113 000 детей), вакцинация ПКВ7 значительно снижает бремя пневмококковой инфекции у детей, в том числе достоверно уменьшает частоту рентгенологически подтвержденной пневмонии [20].

Однако, на фоне значительного снижения общего числа случаев заболевания после массового внедрения ПКВ7, был отмечено увеличение количества случаев инфекции, в том числе тяжелой, вызванной серотипами пневмококка, которые не входят в состав ПКВ7 — 19А, 1, 3, 6А, 7F и некоторых дру-

гих [21]. С целью решения данной проблемы был расширен антигенный состав конъюгированных вакцин — созданы 10-валентная (ПКВ10) и 13-валентная (ПКВ13) вакцины. Указанные вакцины показали высокую иммуногенность, что дает основания предполагать их эффективное влияние на дальнейшее снижение частоты пневмококковых инфекций, но для окончательной оценки потребуются долгосрочные клинические исследования [22].

Внедрение конъюгированных пневмококковых вакцин не исключает применение ППСВ23, которая уже более 30 лет успешно используется в клинической практике у детей из группы риска. В частности, Американский консультативный комитет по практике иммунизации (ACIP) рекомендует после курса плановой иммунизации ПКВ13 использование ППСВ23 у детей в возрасте 2–18 лет с сопутствующими заболеваниями, которые увеличивают риск пневмококковой инфекцией или ее осложнений (интервал между последней дозой конъюгированной вакцины и ППСВ23 должен составлять не менее 8 недель) [23].

Список литературы

1. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. М.: «Оригинал-макет», 2010. 64 с.
[Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment, prevention. Scientific and practical program. М.: «Original-maket». 2010. 64 p.]
2. Морозова О.И., Морозова Н.В., Островская О.В., Козлов В.К. Применение молекулярно-генетического метода диагностики при бронхолегочных заболеваниях у детей // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. № 2. С. 48–50.
[Morozova O.I., Morozova N.V., Ostrovskaya O.V., Kozlov V.K. Application of molecular genetic diagnostic method in bronchopulmonary diseases in children // Dalnevostochnyj medicinskiy zhurnal. 2010; 2: 48–50.]
3. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Под ред. Самсыгиной Г.А. М.: Пульс, 2013. 260 с.
[Respiratory tract infections in infants / Ed. by Samsygina G.A. М.: Puls. 2013. 260 p.]
4. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S., et al. 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 Vol. 53, N 7 p. 25–76.
5. Lodha R., Kabra S.K., Pandey R.M. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children//Cochrane Database Syst. Rev. 2013 Vol. 6 CD004874.
6. Lassi Z.S., Das J.K., Haider S.W., et al. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age//Arch. Dis. Child. 2014 Epub. ahead.of print

7. 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. Т. 12. № 4: 329–341.
[Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I. et al. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* resistance to antibiotics in Russia for the period of 1999–2009 years // *Klin. Mikrobiol. Antimikrob. Khimioter.* 2010. Vol. 12; 4: 329–341.]
8. Jones R.N., Sader H.S., Mendes R.E., Flamm R.K. Update on antimicrobial susceptibility trends among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: report of ceftaroline activity from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2011) // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2013 Vol. 75, N 1 p. 107–109.
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
[Practical guidance on anti-infective chemotherapy / Ed. By Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. Smolensk: MAKMAX, 2007. 464 p.]
10. Craig W.A. Antimicrobial resistance issues of the future // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1996 Vol. 25, N 4 p. 213–217.
11. Jacobs M.R. Building in efficacy: developing solutions to combat drug-resistant *S. pneumoniae* // *Clin. Microbiol. Infect.* 2004 Vol. 10, Suppl. 2 p. 18–27.
12. Fonseca W., Hoppu K., Rey L.C., et al. Comparing pharmacokinetics of amoxicillin given twice or three times per day to children older than 3 months with pneumonia // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003 Vol. 47, N 3 p. 997–1001
13. Haider B.A., Saeed M.A., Bhutta Z.A. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008 Vol. 16, N 2 CD005976
14. Hazir T., Nisar Y.B., Qazi S.A., et al. Chest radiography in children aged 2–59 months diagnosed with non-severe pneumonia as defined by World Health Organization: descriptive multicentre study in Pakistan // *BMJ* 2006 Vol. 333 p. 629.
15. Greenberg D., Givon-Lavi N., Sadaka Y., et al. Short-course Antibiotic Treatment for Community-acquired Alveolar Pneumonia in Ambulatory Children: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014 Vol. 33, N 2 p. 136–142.
16. Esposito S., Tagliabue C., Picciolli I., et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105, N 12 p. 1939–1945.
17. Baer G., Baumann P., Buettcher M., et al. Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): a randomized controlled trial // *PLoS One* 2013 Vol. 8, N 8 e68419.
18. Стандарт специализированной медицинской помощи при пневмонии тяжелой степени тяжести с осложнениями (Приказ МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. N 741н).
[Standard of specialized medical care for pneumonia in severe complications (Order of MH RF from November 9, 2012 N 741n).]
19. Федеральный закон от 21.12.2013 N 368-ФЗ «О внесении изменения в статью 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».
[Federal Law of 21.12.2013 N 368-FZ «On Amendments to Article 9 of the Federal Law «On immunoprophylaxis of infectious diseases».]
20. 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 Vol. 7, N 4 CD004977.
21. Weil-Olivier C., van der Linden M., de Schutter I., et al. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: a European perspective // *BMC Infect. Dis.* 2012 Vol. 12 207.
22. Musher D.M. How effective is vaccination in preventing pneumococcal disease? // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2013 Vol. 27, N 1 p. 229–241.
23. Nuorti J.P., Whitney C.G.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // *MMWR Recomm. Rep.* 2010 Vol. 59 p. 1–18.