

Позалікарняна пневмонія у дітей до 5 років: індивідуальні фактори ризику, можливості профілактики, підходи до емпіричної антибактеріальної терапії

А.М. Гільфанова

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено фактори ризику позалікарняної пневмонії (ПП), частота носійства *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* типу b, основних бактеріальних збудників пневмонії, обґрунтовано доцільність використання вакцин проти пневмокока для профілактики пневмоній у дітей та запропоновані підходи до емпіричної терапії ПП.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 900 здорових дітей від 6 міс до 5 років. Були проаналізовані демографічні, клінічні та соціальні характеристики, уточнені дані про перенесені епізоди пневмонії. Визначали рівень назофарингеального носійства пневмокока, його серотиповий репертуар та чутливість до антибіотиків, а також колонізацію носоглотки *H. influenzae* типу b.

Результати. У віці до 5 років 12,6% дітей хоча б один раз хворіють на пневмонію. Факторами ризику ПП були вік, виховання в дитячому колективі (особливо протягом перших 6 міс), хронічні хвороби легенів, імунодефіцит, поліноз, гострий репертуар та чутливість до антибіотиків, а також колонізацію носоглотки *H. influenzae* типу b. Відзначали високу частоту назофарингеального носійства основних бактеріальних збудників ПП, *S. pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* типу b, 50,4% та 7,6% відповідно. Штами пневмококів, виділених з носоглотки, відзначались підвищеною резистентністю до антимікробних препаратів: ципрофлоксацину (100%), котримоксазолу (48%), еритроміцину (33%) та азитроміцину (33%), амоксициліну/клавуланату (33%), пеніциліну (20%), цефуроксиму (12%), левофлоксацину (10%), хлорамфеніколу (9,5%), ванкоміцину (6,7%), цефотаксиму (2%), цефтриаксону (1%), меропенему (0,5%).

Висновки. Своєчасна вакцинація залишається єдиною розумною альтернативою профілактики пневмоній у дітей. Для емпіричної антибактеріальної терапії ПП доцільно використовувати амоксициліну/клавуланат у високодозованому режимі та пероральні форми цефалоспоринів (цефуроксим). Використання еритроміцину та азитроміцину є невиправданим через високий рівень резистентності (33%) до них пневмокока. У разі клінічної неефективності емпіричної антибіотикотерапії ПП цефотаксим, цефтриаксон, ванкоміцин та меропенем можна розглядати як вдалу альтернативу для лікування через високу антипневмококову активність – 97,8%, 98,5%, 93,3% та 99,5% відповідно.

Ключові слова: позалікарняна пневмонія, фактори ризику, профілактика, антибіотикотерапія.

Щороку в світі у дітей віком до 5 років виникає близько 156 млн випадків пневмонії [1], в Україні цей показник для дітей до 6 років становить 45 000 на рік [2]. У більшості країн світу пневмонія залишається провідною причиною смерті [1, 3], через неї близько 1,1 млн дітей щоро-

ку не доживають до 5 років [4, 5]. У 2010 році серед причин смертності дітей до 5 років пневмонія посідає в Україні третє місце (12%) після вроджених аномалій розвитку (28%) та станів, пов'язаних з недоношеністю (16%). Було підраховано, що в Україні кожні 3 дні ми втрачаємо через пневмонію 1 дитину віком до 4 років [2].

Під час вибору антибіотика для емпіричної терапії позалікарняної пневмонії (ПП) слід урахувувати, що *Streptococcus pneumoniae* є основною бактеріальною причиною пневмоній у дітей віком до 5 років (його питома частка коливається від 25% до 55%) [1, 6–10]. Тому зростання стійкості пневмокока до антимікробних препаратів створює значні труднощі у лікуванні пневмонії [11].

На сьогодні близько 90 країн світу вирішують проблему профілактики ПП шляхом впровадження пневмококових кон'югованих вакцин (ПКВ) у свої Національні календарі щеплень [12]. ПКВ ефективно попереджають рентгенологічно підтверджену пневмонію та пневмонію, встановлену клінічно. Постійно повідомляється про зниження рівня госпіталізації та амбулаторних прийомів з приводу ПП серед дітей віком до 2 років після їхнього впровадження [13, 14]. У нашій країні ПКВ доступні на приватному ринку, а витрати на їхнє придбання не відшкодовуються державою. Проте впровадження обов'язкової імунізації проти пневмокока дітей до 5 років наразі широко обговорюється та є пріоритетним для України.

Мета дослідження: визначити фактори ризику розвитку ПП, обґрунтувати доцільність використання вакцин проти пневмокока для профілактики пневмоній у дітей та запропонувати підходи до її емпіричної антибактеріальної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У багатоцентровому обсерваційному дослідженні взяли участь 900 дітей віком від 6 міс до 5 років. Дослідження проводили протягом 2013–2014 рр. на базі 3 дитячих поліклінік міста Києва, куди батьки звертались з метою профілактичного огляду або проведення щеплень дітей, 5 дошкільних навчальних закладів Київської області та 3 Будинків дитини, що знаходились в межах Київської області. Протокол дослідження пройшов етичну експертизу і отримав схвальний висновок.

З метою визначення медико-соціальних факторів ризику розвитку ПП при вивченні медичної документації, опитуванні батьків (або медичного персоналу дитячих колективів) та анкетуванні збирали наступні дані про кожну дитину: анамнез (зокрема перенесені пневмонії), санітарно-гігієнічні умови проживання, відвідування дошкільних навчальних закладів, гуртків, центрів раннього розвитку або виховання в Будинку дитини, демографічні характеристики сім'ї та щодо

пасивного куріння. Проводили антропометрію та клінічне обстеження дітей за загальноприйнятною методикою. Для реєстрації випадків ПП в катамнезі проводили проспективний моніторинг за 792 дітьми тривалістю від 1 до 6 міс (всього 1393 дитино-місяців).

Для визначення поширеності назофарингеального носійства *S. pneumoniae* та *H. influenzae* типу b (Hib) (основних бактеріальних збудників пневмонії), а також серотипового репертуару пневмококів, що циркулюють серед дітей даної вікової групи, проводили класичне бактеріологічне та молекулярно-генетичне дослідження зразків слизу з носоглотки (методом полімеразної ланцюгової реакції), що брали однократно методом глибокого трансназального мазка. Визначення чутливості виділених штамів пневмокока до 13 антимікробних препаратів проводили диско-дифузійним методом та методом серійних розведень із визначенням мінімальної інгібівної концентрації (МІК). Процедуру досліджень, облік та інтерпретацію результатів проводили згідно з наказом МОЗ України від 05.04.2007 № 167 [15], рекомендаціями Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSI) [16] та Європейського комітету по визначенню чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST) [17].

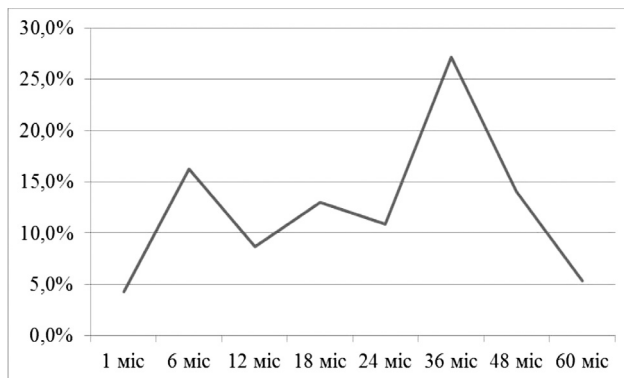
Отримані в процесі дослідження дані були оброблені методом математичної статистики за допомогою пакету програми IBM SPSS Statistics 20 (SPSS Inc., USA). З метою аналізу впливу різних медико-соціальних факторів на виникнення ПП використовували таблиці спряженості та критерій χ^2 Пірсона, силу зв'язку оцінювали за допомогою критеріїв ϕ та V Крамера, ризик – за показником відносного ризику (RR) з розрахунком 95%ДІ (довірчий інтервал для вірогідності 95%). Розрахунок 95%ДІ для опису частот проводили за допомогою методу Вальда, у тому числі відкорегованого. Критичний рівень значущості мав становити 5%.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під спостереженням знаходились 425 дівчаток та 475 хлопчиків, медіана віку яких становила 30 міс (міжквартильний інтервал: 13–46 міс). Діти проживали у 46 населених пунктах України: 26 містах /селищах міського типу (зокрема 63,5% – у столиці) та 20 селах. Домашнє виховання отримували 486 (54%) дітей, 346 (38,4%) дітей відвідували дошкільні навчальні заклади, а 68 (7,6%) дітей були вихованцями Будинків дитини. Серед дітей до 5 років 59% були єдиною дитиною в сім'ї, лише 5% сімей виховували 3 та більше дітей. Близько 23% дітей не завершили повного курсу імунізації за віком. Серед дітей з підвищеним ризиком пневмокової інфекції цей показник складав 72%, і жодному з цих дітей не було раніше рекомендовано зробити щеплення проти пневмокока. Дві та більше доз вакцини проти Ніб отримали лише 46,5%. Сезонною вакциною проти грипу було щеплено 3,7% дітей, 88% з них були вихованцями Будинків дитини.

Хронічні захворювання та медичні стани, асоційовані з підвищеним ризиком пневмокової інфекції, відзначали у 14% дітей [18]: хронічні та рецидивні захворювання дихальної системи (62 дитини), у тому числі муковісцидоз (3 дитини), хронічні захворювання серця (42 дитини), встановлений та вірогідний первинний імунодефіцит (24 дитини), інфікування мікобактеріями туберкульозу (14 дітей), аспления (1 дитина), остеопетроз з компенсаторною спленомегалією (1 дитина), стан після установаження кохлеарного імплантату (1 дитина).

Захворюваність на пневмонію та характеристика епізодів. Хоча б один епізод пневмонії мали 12,6% дітей. Повторні пневмонії (від 2 до 6 епізодів) були в анамнезі 13 дітей (1,5%): двоє мали первинний імунодефіцит, двоє –



Мал. 1. Вік появи першого епізоду ПП

бронхолегеневу дисплазію (гестаційний вік при народженні до 30 тиж), ще у двох дітей – хронічні захворювання дихальної системи, в 1 дитини – тяжке органічне ураження нервової системи, ще в 1 – важка вроджена пневмонія. Серед 110 дітей, у яких було в анамнезі запалення легень, вроджену пневмонію мали 6,4%, ПП – 89,1%, інші клінічні варіанти (госпітальну, аспіраційну) – 2,7%, поєднання вродженої та ПП – 1,8% дітей. При ПП ураження правої легені відзначали у 50% хворих, лівої – у 3 рази менше (17%), двобічна пневмонія була діагнована у 33% дітей. Серед ускладнень ПП відзначали: реактивний артрит (1%); енцефалітну реакцію із судомами (1%); дихальну недостатність (4%); бронхообструктивний синдром (8%), що частіше діагностували при двобічному ураженні легень; антибіотико-асоційовану діарею (1%). Піки захворюваності на ПП відзначали у 6 та 36 міс життя (мал. 1).

Відзначали суттєві регіональні відмінності у захворюваності на ПП. Найнижчі показники реєстрували у дітей зі столиці: 0,05 епізод на 1 дитину серед «домашніх» дітей, 0,11 – серед дітей, що відвідують дитячі садочки. У дітей з дитячих садочків Київської області зареєстровано значні коливання показника (у 12 разів): 0,44 епізоду на 1 дитину у м. Біла Церква, 0,15 епізоду на 1 дитину в інших містах області, 0,03 епізоду на 1 дитину у Вишгородському районі. Серед «домашніх» дітей, що проживають у Київській області, порівняно зі столицею, у 3 рази частіше відзначали випадки ПП в анамнезі: 0,13–0,18 епізоду на 1 дитину.

Під час лікування 133 епізодів у 100 дітей лікарями Київської області та столиці в жодному випадку не було визначено етіологію захворювання, тоді як рентгенографію грудної клітки проводили у 86,5% випадків. Амбулаторно лікували 30,6% дітей. Емпірично в амбулаторних умовах призначали такі антибіотики: ін'єкційні форми цефалоспоринових антибіотиків III покоління (цефтріаксон, цефтазидим) – 72%, пероральні форми цефалоспоринів – 14%, макроліди (кларитроміцин, азитроміцин) – 10%, 1 дитина отримувала внутрішньом'язові ін'єкції гентаміцину. У лікувальних закладах найчастіше використовували також ін'єкційні форми цефалоспоринових антибіотиків III покоління (цефтріаксон, цефтазидим, цефотаксим) – 78%, рідше призначали аміноглікозиди – 8%, азитроміцин – 10%, цефподоксим та цефоперазон (у складі ступеневої терапії) – 3%, амоксицилін/клавуланат (для «долікування») – 1%.

Фактори ризику позалікарняної пневмонії у дітей. Логічний та статистичний аналізи великої кількості медико-біологічних та соціально-демографічних характеристик у досліджуваній популяції дітей дозволили виокремити фактори, що істотно вплинули на захворюваність на ПП, та можуть розглядатися як фактори ризику. Найбільш значущим фактором було виховання в дитячому колективі ($\chi^2_{(1)}=49,1$; $p<0,0001$; $\phi=0,24$). Відвідування дитячого садка або прожи-

вання у Будинку дитини у 4 рази збільшувало ймовірність захворюти на ПП (RR=4,2; 95%ДІ: 2,7–6,6). У 66,7% соціально активних дітей з ПП в анамнезі перший епізод стався під час перебування у дитячому закладі, причому у 62,5% випадків вона розвинулася у перші 6 міс виховання у колективі.

У міру дорослішання дитини збільшується кількість її соціальних контактів, відповідно і ризик захворіти на пневмонію ($\chi^2_{(4)}=76,0$; $p<0,0001$; $\phi=0,30$). Так, у дітей до року частота ПП, підтверженої рентгенологічно, була 1,5%, тоді як у дітей 4–5 років – 24,2%, тобто майже кожна четверта дитина мала в анамнезі запалення легень.

Діти з хронічними та рецидивними захворюваннями дихальної системи (рецидивний та хронічний бронхіт, бронхіальна астма, бронхо-легенева дисплазія, муковісцидоз) були групою ризику ($\chi^2_{(1)}=44,5$; $p<0,0001$; $\phi=0,23$) та у 1,5 разу мали більший ризик захворюти на ПП (RR=1,5; 95%ДІ: 1,2–1,8). Виявлено хоч і слабкий, але достовірний зв'язок ($p\leq 0,013$; $0,11\leq\phi\leq 0,15$) між пневмонією в анамнезі та наявністю первинного імунodefіциту (RR=1,3; 95%ДІ: 1,0–1,8), полінозу (RR=1,6; 95%ДІ: 0,9–2,9) та епізодів гострого середнього отиту в анамнезі (RR=1,2; 95%ДІ: 1,1–1,3). Разом з тим, ми знайшли, що проживання у сільській або міській місцевості, гуртожитку або великих сім'ях, а також пасивне куріння, вроджені вади серця не пов'язані з ризиком захворювання на пневмонію у дітей. Нами не було відзначено істотного зв'язку між фізичним розвитком, вигодовуванням дитини та пневмоніями в анамнезі, на відміну від інших досліджень [19–21].

Аналізуючи результати проспективного моніторингу, виявилось, що серед 4 дітей, у яких розвилась ПП, був наявний хоча б один з факторів ризику. У 3 з 4 дітей діагностували наступні хронічні захворювання: хронічний тонзиліт, рекурентні інфекції носоглотки та середнього вуха, поліноз (у 3-річного хлопчика); множинні вади розвитку (тетрада Фалло, органічне ураження головного мозку, стридор) і перинатальний контакт по сифілісу та вірусному гепатиту В (у 6-місячного хлопчика); анемію Мінковського–Шофара (у 2-річного хлопчика з пневмонією в анамнезі). Діти не були щеплені проти пневмокока, лише одна дитина отримала 1 дозу Hib. На час дослідження носіями пневмокока серотипів 6A/B та 19F були троє дітей, і носоглотка жодного не була колонізована Hib. Усі діти були соціально активними (троє відвідували дитячий садок, а одна дитина мешкала у Будинку дитини), у 2 з 4 хворих (50%) ПП розвилась у перші півроку після вступу до закладу.

Назофарингеальне носійство *S. pneumoniae* та Hib – основних збудників ПП. У 900 дітей отримано 454 зразки *S.pneumoniae*, відповідно рівень носоглоткового носійства становив 50,4% (95%ДІ: 47,4–53,4). Найнижчим носійство було у «домашніх» дітей (37,3%), але зі збільшенням тривалості соціальних контактів у колективі воно істотно зростало: з 60,9% у дітей, що відвідували дитячі садки, до 95,6% – у вихованців Будинків дитини. Ідентифіковано 174 штами пневмококів 12 серотипів (57,6%), що входять до складу 13-валентної ПКВ (3, 4, 5, 6A, 6B, 7A/7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F), 91 штама невакцинних пневмококів (у тому числі серотипів 6C та 20) та 33 штами безкапсульних пневмококів, що не типуються. Серед капсульних пневмококів домінували серотипи 19F (26,1%), 6A/B (18,2%), 14 (11,4%) і 23F (5,7%). Отже, більше половини дітей колонізовані штамми пневмокока, що відповідальні за розвиток пневмонії та інвазивних пневмококових захворювань [22, 23].

У 700 дітей отримано 53 зразки Hib, тобто частота носійства складала 7,6% (95%ДІ: 5,8–9,8). Ко-колонізація обома патогенами становила 4,6%.

Штами пневмококів, виділених з носоглотки, відзначалися підвищеною резистентністю до антимікробних препаратів (мал. 2).



Мал. 2. Чутливість пневмококів до антимікробних препаратів

Спостерігалась 100% нечутливість пневмококів до ципрофлоксацину (I+R), високий рівень стійкості до ко-тримоксазолу (I+R=48,4%) амоксициліну/клавуланату (I+R=33%), еритроміцину (I+R=33%) та азитроміцину (I+R=32,6%). Мультирезистентними (стійкість до трьох та більше антибіотиків різних класів) були 34,6% штамів пневмокока. Якщо *S. pneumoniae* проявляли множинну резистентність, то 71,4% з них зберігали чутливість до цефуроксиму, 76,2% – до левофлоксацину, 79,4% – до хлорамфеніколу, 92,3% – до ванкомицину, 96,8% – до цефотаксиму, по 98,4% – до цефтріаксону та меропенему і лише 50,8% – до бензилпеніциліну та 30,2% – до азитроміцину. Таким чином, найбільшою антипневмококовою активністю відзначались цефотаксим, цефтріаксон та меропенем. Цефотаксим, цефтріаксон та меропенем були ефективними практично проти усіх ізолятів пневмокока, ці ліки можна розглядати як вдалу альтернативу для лікування інфекції, спричиненої штамми, резистентними до інших антибіотиків.

Вивчення факторів ризику пневмонії є ключовим для розроблення заходів профілактики. Установлено, що в популяції дітей до 5 років найбільш значущим фактором ризику розвитку ПП було відвідування дошкільного навчального закладу, про що свідчать й інші дослідники [19]. Соціальні контакти є необхідною складовою гармонійного розвитку особистості дитини. І хоча 61% вихованців дитячих садків колонізовані пневмококами, а 10,6% Hib – основними збудниками пневмонії, обмеження спілкування з дітьми не прийнятне для профілактики ПП. Носоглотка виступає в якості основного резервуара, з якого пневмокок поширюється в суспільстві і де відбувається його селекція до антибіотиків [24, 25]. Оскільки носійство є першим кроком у розвитку пневмонії, його скорочення приведе до зменшення захворюваності на ПП. Підраховано, що 13-валентна ПКВ покриває понад половину (57,6%) штамів пневмокока, виділеного з носоглотки дітей. Таким чином, після впровадження універсальної вакцинації проти пневмокока можна очікувати скорочення загального рівня носійства не менше як на 50% та різкого зниження носійства *S. pneumoniae*-вакцинних серотипів. Найбільш ефективним та безпечним інструментом контролю за інфекцією, що здатний нівелювати фактори ризику та знижувати рівень назофарингеального носійства, є вакцинація [18, 26, 27].

Беручи до уваги особливу вразливість «новобранців» щодо розвитку ПП, найкращим способом підготовки дитини до відвідування дитячого закладу є імунпрофілактика проти інфекційних збудників, відповідальних за розвиток пневмонії: пневмокока (рекомендовано відповідно до наказу

МОЗ України від 16.09.2011 № 595) та Hib (входить до Національного календаря щеплень з 2006 року), а також проти вірусу грипу, вітряної віспи, кашлюку та кору [28]. Якщо дитина вже відвідує дитячий колектив, то слід подбати про якнайшвидше проведення перелічених щеплень.

Ураховуючи, що підвищений ризик пневмонії мали діти з хронічними хворобами легень, імунодефіцитними станами, а також гострим середнім отитом в анамнезі, доцільно вчасно виявляти таких дітей та рекомендувати проведення додаткових щеплень проти пневмокока. Аналіз проведених щеплень свідчить про низьку прихильність батьків дітей та лікарів до вакцинації, що пов'язано з поширенням різних міфів щодо щеплень та антивакцинальною пропагандою. Але, за нашими спостереженнями, більшість батьків розуміє необхідність профілактики пневмококової інфекції, якщо лікарем була надана необхідна інформація.

Аналізуючи випадки ПП, що мали місце в анамнезі дітей або розвилися протягом часу спостереження, звертає на себе увагу відсутність етіологічного компонента діагнозу ПП. З одного боку, це свідчить про загальну проблему мікробіологічної діагностики захворювань в країні, а з іншого – про неможливість лікування ПП з (без) урахуванням збудника. Тому ефективна емпірична терапія набуває виняткового значення та реально не має альтернатив.

Міжнародні та національні керівництва з лікування пневмонії у дітей відзначають, що препаратом вибору слід вважати пероральний амоксицилін [29, 30]. Але цей антибіотик не був призначений жодній дитині, що лікувалась вдома, у той час як французькі колеги призначають його в амбулаторній практиці у 29% випадків [31], що також розцінюється незадовільно. Оскільки 67% штамів пневмококів зберігають чутливість до амоксициліну/клавуланату, а резистентність у 33% можна подолати шляхом підвищення дози, даний антибіотик доцільно використовувати для емпіричної терапії ПП, але у високодозованому режимі (80–90 мг/кг на добу за амоксициліном). Переважна ж більшість лікарів як поліклінік, так і стаціонарів, розпочинає антимікробну терапію відразу з антибіотиків другої лінії, обираючи для цього внутрішньоз'язвий шлях введення, що є неадекватним через його болісність, адже понад 85% ПП у дітей можна вилікувати без жодної ін'єкції антибіотика [10]. Хоча цефтріаксон та цефотаксим характеризуються високою антипневмококовою активністю (98,9% та 97,8% відповідно), в амбулаторній практиці краще використовувати пероральні форми цефалоспоринів, наприклад цефуросим, до якого чутливість пневмококів становить 87,3%. Невиправданим слід вважати застосування гентаміцину для емпіричної терапії ПП (пневмококи мають природну стійкість до аміноглікозидів). Але слід відзначити, що монотерапію макролідами використовували лише у 4 випадках ПП. Такі підходи до емпіричної терапії цілком виправдані, адже у кожному третьому випадку призначення еритромицину чи азитромицину може супроводжуватись невдачею, а широке використання даної групи препаратів може індукувати резистентність пневмококів. Отже, аналіз свідчить, що лікування та профілактика ПП складають значні труднощі для лікарів, що надають допомогу дитячому населенню.

ВИСНОВКИ

У віці до 5 років 12,6% дітей хоча б один раз хворіють на пневмонію.

Факторами ризику виникнення позалікарняної пневмонії (ПП) були вік, виховання в дитячому колективі (особливо протягом перших 6 міс), хронічні хвороби легень, імунодефіцит, поліноз, гострий середній отит в анамнезі.

Через високу частоту носійства *S.pneumoniae* (50,4%) та *Haemophilus influenzae* типу b (Hib) – 7,6%, основних бактеріальних збудників ПП, а також фактори ризику розвитку

ПП, які важко або неможливо усунути, високий рівень антибіотикорезистентності пневмококів, які ускладнюють проведення емпіричної терапії ПП, є обґрунтованою доцільністю використання вакцин, зокрема проти пневмокока та Hib, для профілактики ПП. Своєчасна вакцинація залишається єдиною розумною альтернативою профілактики пневмонії у дітей.

Для емпіричної антибактеріальної терапії ПП доцільно використовувати амоксицилін/клавуланат у високодозованому режимі та пероральні форми цефалоспоринів (цефуросим). Використання еритромицину та азитромицину є невиправданим через високий рівень резистентності (33%) до них пневмокока. Призначення макролідів можливе лише у тих випадках, коли є задокументований факт непереносимості β-лактамних антибіотиків або чутливість пневмокока до макролідів є підтвердженою у бактеріологічному дослідженні.

У разі клінічної неефективності емпіричної антибіотикотерапії цефотаксим, цефтріаксон, ванкомицин та меропенем можна розглядати як вдалу альтернативу для лікування ПП через високу антипневмококову активність – 97,8%, 98,5%, 93,3% та 99,5% відповідно.

Внебольничная пневмония у детей до 5 лет: индивидуальные факторы риска, возможности профилактики, подходы к эмпирической антибактериальной терапии А.М. Гильфанова

В статье приведены факторы риска внебольничной пневмонии (ВП), частота носительства *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b, основных бактериальных возбудителей пневмонии, обоснована целесообразность использования вакцин против пневмококка для профилактики пневмонии у детей и предложены подходы к эмпирической терапии ВП.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 900 здоровых детей от 6 мес до 5 лет. Были проанализированы демографические, клинические и социальные характеристики, уточнены данные о перенесенных эпизодах пневмонии. Определяли уровень назофарингеального носительства пневмококка, его серотипов репертуар и чувствительность к антибиотикам, а также колонизацию носоглотки *H. influenzae* типа b.

Результаты. В возрасте до 5 лет 12,6% детей хотя бы один раз болеют пневмонией. Факторами риска ВП были возраст, воспитание в детском коллективе (особенно в течение первых 6 мес), хронические болезни легких, иммунодефицит, полиноз, острый средний отит в анамнезе. Отмечали высокую частоту назофарингеального носительства основных бактериальных возбудителей ВП, *S.pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b, 50,4% и 7,6% соответственно. Штаммы пневмококков, выделенных из носоглотки, отличались повышенной резистентностью к антимикробным препаратам: ципрофлоксацину (100%), ко-тримоксазолу (48%), эритромицину (33%) и азитромицину (33%), амоксицилину/клавуланату (33%), пеницилину (20%), цефуросиму (12%), левофлоксацину (10%), хлорамфениколу (9,5%), ванкомицину (6,7%), цефотаксиму (2%), цефтриаксону (1%), меропенему (0,5%).

Выводы. Своєвременная вакцинация остается единственной разумной альтернативой профилактики пневмонии у детей. Для эмпирической антибактериальной терапии ВП целесообразно использовать амоксициллин/клавуланат в высокодозированные режимы и пероральные формы цефалоспоринов (цефуросим). Использование эритромицина и азитромицина является неоправданным из-за высокого уровня резистентности (33%) к ним пневмококка. В случае клинической неэффективности эмпирической антибиотикотерапии ВП цефотаксим, цефтриаксон, ванкомицин и меропенем можно рассматривать как удачную альтернативу для лечения из-за высокой антипневмококовой активности – 97,8%, 98,5%, 93,3% и 99,5% соответственно.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, факторы риска, профилактика, антибиотикотерапия.

Community-acquired pneumonia in children under 5 years: individual risk factors, prevention opportunities and approaches to antimicrobial therapy

A.M. Gilfanova

The article presents the risk factors of community-acquired pneumonia (CAP), the frequency carrier *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b, the main bacterial pathogens of pneumonia, the expediency of the use of pneumococcal vaccine for the prevention of pneumonia in children and suggests approaches to empirical treatment of CAP.

Materials and methods. The study involved 900 healthy children from 6 months to 5 years. Were analyzed demographic, clinical and social characteristics, refined data transferred episodes of pneumonia. The levels of nasopharyngeal carriage of pneumococcus, his repertoire serotypes and antibiotic sensitivity, and nasopharyngeal colonization of *H. influenzae* type b.

The Results. At the age of 5 years 12.6% of children at least once ill with pneumonia. Risk factors for CAP were age, education in the children's group (especially during the first 6 months), chronic lung disease,

immunodeficiency, hay fever, acute otitis media in history. Noted a high incidence of nasopharyngeal carriage of bacterial pathogens of CAP, *S.pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b, 50.4% and 7.6% respectively. Strains of pneumococci isolated from the nasopharynx, are characterized by high resistance to antimicrobial agents: ciprofloxacin (100%), co-trimoxazole (48%), erythromycin (33%) and azithromycin (33%), amoxicillin / clavulanate (33%), penicillin (20%), cefuroxime (12%) levofloxacin (10%), chloramphenicol (9.5%), vancomycin (6.7%), cefotaxime (2%), ceftriaxone (1%), meropenem (0.5%).

Conclusions. Timely vaccination remains the only reasonable alternative to prevent pneumonia in children. Empiric antibiotic therapy should be used VP amoxicillin / clavulanate in vysokodozirovannye mode and oral forms of cephalosporins (cefuroxime). The use of erythromycin and azithromycin is justified because of the high level of resistance (33%) thereto pneumococcus. In the case of clinical failure empirical antibiotic cefotaxime VP, ceftriaxone, vancomycin and meropenem can be considered as a successful alternative for treatment due to the high antipneumokokkovy activity - 97.8%, 98.5%, 93.3% and 99.5%, respectively.

Key words: community-acquired pneumonia, risk factors, prevention, antibiotic treatment.

Сведения об авторе

Гильфанова Анна Михайловна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (063) 338-13-70

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Rudan I., Boschi-Pinto C., Biloglav Z. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia // Bull World Health Organization. – 2008. – V. 86. – № 5. – P. 408–416.
- Чернишова Л.І. Пневмококові захворювання – проблема, що має рішення // Здоров'я ребенка. – 2013. – № 3 (46). – С. 107–110.
- Black R.E., Cousens S., Johnson H.L., Lawn J.E., Rudan I., Bassani D.G., Jha P., Campbell H., Walker C.F., Cibulskis R., Eisele T., Liu L., Mathers C., for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis // Published online. – May 12, 2010. 1–25. Режим доступу: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/resources/Lancet_2010_wiAppendix.pdf
- Black R.E., Cousens S., Johnson H.L. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis // Lancet. – 2010. – № 375 (9730). – P. 1969–1987.
- World health statistic Report 2012. Режим доступу: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/E_N_WHS2012_Brochure.pdf.
- Kliegman R.M., Marcandante K., Jenson H.B., Behrman R.E. (2006) Nelson Essentials of Pediatrics, 5th Edition. Elsevier, 1008 p.
- Ferreira S., Sant'anna C.C., March M.F., Santos M.A., Cunha A.J. Lethality by pneumonia and factors associated to death // J Pediatr (Rio J). – 2014. – № 90 (1). – P. 92–97.
- Sur G., Kudor-Szabadi L., Vidrean V., Samasca G. Etiology of pneumonia in children in the absence of pneumococcal and antihemophilus vaccines // Roum Arch Microbiol Immunol. – 2012. – № 71 (1). – P. 48–52.
- Susanna Esposito et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia // Pediatr Infect Dis J. – 2012. – 00. – e78–85.
- Таточенко В.К. Пневмонии у детей: этиология и лечение // Лечащий врач. – 2002. – № 10. Режим доступу: <http://www/medi.ru/doc/1475053.htm>
- Barsam F.J., Borges G.S., Severino A.B., de Mello L.M., da Silva A.S., Nunes A.A. Factors associated with community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents aged 6 months to 13 years old // Eur J Pediatr. – 2013. – № 172 (4). – P. 493–499.
- O'Brien K.L., Wolfson L.J., Watt J.P., et al. Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates // Lancet. – 2009. – Vol. 379. – P. 893–902.
- Hsu He, Shutt K.A., Moore M.R., Beall B.W., Bennett N.M., Craig A.S., et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis // N Engl J Med. – 2009. – № 360. – P. 244–256.
- Pavia M., Bianco A., Nobile C.G., Marinelli P., Angelillo I.F. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a metaanalysis // Pediatrics. – 2009. – № 123. – P. 1103–1110.
- Міністерство охорони здоров'я України: наказ № 167 від 05.04.2007 р. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement // CLSI document M100-S23. – 2013. – Vol. 33. – No. 1. – P. 104–109.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3. – 2011, January 5.
- 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. – 2010. – № 59 (No. RR-11). Режим доступу: <http://www.cdc.gov>
- Victoria C.G., Fuchs S.C., Flores J.A., Fonseca W., Kirkwood B. Risk factors for pneumonia among children in a Brazilian metropolitan area // Pediatrics. – 1994. – № 93 (6). – P. 977–985.
- Tepepe J., Grigorian L., Verheij T.G.M. Determinants of community-acquired pneumonia in children and young adults in primary care // European respiratory journal. – 2010. – V. 35, № 5. – P. 1113–1117.
- Grant C.C., Emery D., Milne T., Coster G., Forrest C.B., et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in preschool-aged children // J Paediatr Child Health. – 2012. – № 48 (5). – P. 402–412.
- Reinert R.R., Paradiso P., Fritel B. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe // Exp Rev Vacc. – 2010. – № 9. – P. 229–236.
- Резолюція засідання громадсько-координаційного комітету по пневмококової інфекції в Росії // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11. – № 4. – С. 196–197.
- Bogaert D., De Groot R., Hermans P.W. Streptococcus pneumoniae colonization: the key to pneumococcal disease // Lancet Infect Dis. – 2004. – № 4. – P. 144–154.
- Musher D. 2010. Streptococcus pneumoniae, p. 2623–2642 In Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. (ed), Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious disease, 7th ed, vol 2 Churchill: Livingstone Elsevier, Philadelphia, PA.
- Fleming-Dutra KE, Congil L, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type nasopharyngeal carriage // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2014. – Vol. 33, № 1. – Supp. 2. – P. 152–160.
- Huang S.S., Hinrichsen V.L., Stevenson A.E., Rifas-Shiman S.L., Kleinman K., Pelton S.I., et al. Continued impact of pneumococcal conjugate vaccine on carriage in young children // Pediatrics. – 2009. – № 124. – P. 1–11.
- Pneumonia can be prevented – vaccines can help. Centers for Disease Control and Prevention. Режим доступу: <http://www.cdc.gov/features/Pneumonia>
- Recommendations for management of common childhood conditions: evidence for technical update of pocket book recommendations: newborn conditions, dysentery, pneumonia, oxygen use and delivery, common causes of fever, severe acute malnutrition and supportive care. World Health Organization. 2012. Режим доступу: <http://www.who.int>
- Наказ МОЗ України від 13.01.2005 № 18 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія».
- Dubos F., Delvart C., Mordacq C., Lagrée M., Delebarre M., Deschilde A., Martinot A. Evaluation of ambulatory prescribing for community-acquired pneumonia in children // Arch Pediatr. – 2014. – № 21 (8). – P. 827–833.

Статья поступила в редакцию 04.11.2014