

На правах рукописи

Марфицына Ольга Васильевна

**ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ДЕТЕЙ.
ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ЭТАПЕ
АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ
ПОМОЩИ.**

14.00.09. – Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2003

Работа выполнена в Уральской государственной медицинской академии МЗ РФ, Центре лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии и болезней матери и ребенка, МУ “Детская городская поликлиника № 13”, Екатеринбург

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Царькова

Софья Анатольевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор

Бейкин Яков Борисович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Чередниченко

Александра Марковна

кандидат медицинских наук

Савинова

Татьяна Леонидовна

Ведущая организация

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Защита диссертации состоится « »

_____ 2003 г.
о совета
й акаде-

государ-
л. Ключ-

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Внебольничная пневмония (ВП) является одним из частых инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей у детей.

Уровень заболеваемости пневмонией в Свердловской области и г. Екатеринбурге не выходит за рамки общероссийских показателей и составляет 4,2 на 1000 детского населения. Вместе с тем, рост заболеваемости пневмонией среди детей в возрасте от 4 до 14 лет, начиная с 2001 года, послужил причиной для издания приказа городского Управления здравоохранения администрации г. Екатеринбурга "О профилактике заболеваемости и улучшении качества оказания медицинской помощи больным с пневмонией" № 12/01-01-3 от 14.01.02., в рамках которого проведено данное исследование.

Возрастание роли атипичных возбудителей в этиологии ВП, отсутствие четких клинических дифференциально-диагностических критериев и точных экспресс-методов лабораторной диагностики, нерешенные вопросы формирования персистенции внутриклеточных патогенов и отсутствие современных рекомендаций по реабилитации детей, перенесших пневмонию, определяют актуальность данной проблемы (М.В. Бердичевская, 2000; В.К. Таточенко, 2000; М.С. Савенкова, 2002; А.С. Синопальников, 2002; J.F. Plouffe, 2000).

Особенно сложным в условиях роста заболеваемости пневмонией остается вопрос о выборе адекватного антибактериального препарата как единственно эффективного метода лечения заболевания, согласно принципам доказательной медицины (И.В. Смоленов, 2002; С.Н. Стречунский, 2002; В.К. Таточенко, 2002; В.В. Архипов, 2003).

Международные и национальные клинические рекомендации по антибактериальной терапии пневмонии у детей существенно различаются и часто неприменимы в региональных условиях, что подчеркивает значение локальных исследований по разработке оптимальных подходов к терапии заболевания (Л.А. Алексанян, 2001; Н.А. Геппе, 2001; А.М. Федоров, 1992).

Отсутствие комплексных ретроспективно-перспективных исследований, посвященных изучению проблемы и четкой стратегии рационализации антибиотикотерапии ВП на этапе амбулаторно-поликлинической помощи, определили цель и задачи настоящей работы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить клинико-иммунологические особенности внебольничной пневмонии у детей и обосновать выбор рациональной антибактериальной терапии на этапе амбулаторно-поликлинической помощи.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить клинико-иммунологические особенности ВП у детей в крупном промышленном городе в зависимости от эпидемической ситуации и премоурбидной иммунокомпрометированности пациентов.
2. Проанализировать этиологическую структуру ВП у детей г. Екатеринбурга и оценить антибиотикочувствительность выделенных штаммов.
3. Выявить закономерности формирования иммунного ответа у детей с ВП в зависимости от этиологии заболевания и премоурбидной иммунокомпрометированности пациентов.
4. Провести ретроспективный анализ фармакотерапевтической деятельности педиатра по ведению больных пневмонией на амбулаторно-поликлиническом этапе.
5. Установить наиболее значимые клинико-иммунологические, микробиологические и экономические критерии для обоснования рекомендаций по использованию антибиотиков при лечении ВП у детей г. Екатеринбурга.
6. Оптимизировать реабилитационные мероприятия у детей, перенесших ВП.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

В отличие от ранее опубликованных исследований в работе проведено комплексное открытое сравнительное комбинированное ретроспективно/проспективное исследование по изучению клинико-иммунологических особенностей ВП у детей старше 5 лет. Установлена преимущественно микоплазменная этиология заболевания (72,9%).

Выявлены общие закономерности иммунологической перестройки при ВП, характерные для первичного иммунного ответа (повышение уровня сывороточных IgM, эффекторных клеток (CD3, CD8, NK) и CD4, низкие показатели НСТ-теста). Установлено, что иммунный ответ на *M.pneumoniae* зависит от состояния премоурбидной им-

мунокомпрометируемости больных пневмонией. У иммунокомпетентных детей преобладает активация гуморальных факторов защиты, что препятствует формированию персистенции возбудителя. Для пациентов, имеющих в анамнезе заболевания, связанные с нарушением противoinфекционной защиты, характерна длительная детекция маркеров к *M.pneumoniae* с возможным ко-инфицированием другими патогенами (*S.pneumoniae*), обусловленная недостаточностью гуморального ответа на фоне активации эффекторного клеточного звена.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Результаты комбинированного ретроспективно-проспективного исследования по изучению особенностей течения ВП у детей г. Екатеринбурга позволили разработать и научно обосновать алгоритм ранней клинической диагностики, лечения и реабилитации детей с пневмонией на этапе амбулаторно-поликлинической помощи.

Представленная методология может быть использована для сдерживания другой значимой инфекционной заболеваемости путем оптимизации антибактериальной терапии (кишечные инфекции, инфекции мочевыводящих путей и др.) и должна включать:

- анализ фармакотерапевтической деятельности врача по ведению пациента с данной патологией;
- этиологическое обследование пациентов с целью получения репрезентативной выборки штаммов возбудителей амбулаторных инфекций;
- оценку антибиотикочувствительности полученных штаммов;
- клинико-фармакоэкономическое обоснование рекомендаций по использованию антибиотиков в терапевтической практике и их включению в Областной формуляр лекарственных средств.

В отличие от существующих национальных рекомендаций по приоритетному назначению аминопенициллинов при ВП у детей в амбулаторно-поликлинических условиях, доказана целесообразность применения в качестве препаратов выбора антибиотиков макролидного ряда.

Выявленное формирование гиперреактивности бронхов у детей, перенесших ВП, является основанием для включения в комплекс реабилитационных мероприятий препаратов хромонового ряда.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Внебольничная пневмония у иммунокомпрометированных больных чаще, чем у иммунокомпетентных детей, обусловлена сочетанием атипичных патогенов с ведущей ролью *M.pneumoniae* и прогностически характеризуется длительной персистенцией возбудителей.
2. Использование макролидов в качестве препаратов первого выбора для эмпирической терапии ВП у детей старше 5 лет является наиболее безопасным и эффективным с позиций клинического и фармакоэкономического анализа.
3. Дети старше 5 лет, перенесшие ВП, обусловленную атипичными возбудителями, относятся к группе риска по формированию бронхиальной астмы.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по педиатрии Уральской государственной медицинской академии (Екатеринбург, 2003 г.). Основные положения диссертации обсуждены на региональной научно-практической конференции «Здоровье и образование ребенка», (Пермь, 2002 г.), XII-ом национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2002 г.); X-ом национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2003 г.), VVIII-ой межвузовской научной конференции УГМА (Екатеринбург, 2003 г.).

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Алгоритм диагностики, антибактериальной терапии и реабилитации у детей с пневмонией внедрен в практику МУ ДГП № 13 г. Екатеринбург. По теме диссертации опубликовано 7 работ.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Основные положения диссертации изложены на 164 страницах машинописного текста, выполненных на персональном компьютере. Работа состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения и выводов, иллюстрирована 57 таблицами и 21 рисунком. Библиография включает 103 источника отечественной и 58 – иностранной литературы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлены материалы открытого сравнительного комбинированного ретроспективно/проспективного исследования, проведенного в Екатеринбурге в 2001-2003 гг. (рис. 1).

Комбинированное ретроспективно/проспективное исследование

Временные периоды и группы исследования

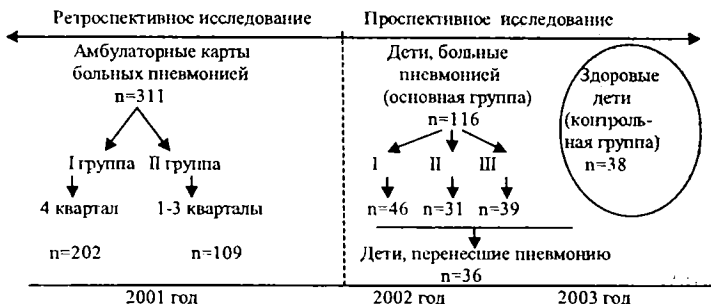


Рис. 1. Дизайн исследования

В *ретроспективном* исследовании проанализированы случайно отобранные амбулаторные карты 311 детей (средний возраст – $8,12 \pm 0,22$ лет), перенесших ВП в 2001 году (критерий включения в выборку – рентгенологически подтвержденный диагноз пневмонии). В 4 квартале 2001 года число детей, заболевших пневмонией, превысило таковой показатель в целом за 1-3 кварталы 2001 года в 2 раза. Это послужило основанием для рандомизации анализируемой выборки на 2 группы, предпринятой с целью изучения клинко-лабораторных и рентгенологических особенностей ВП в период подъема заболеваемости в 4 квартале.

В процессе анализа фармакотерапевтической деятельности педиатра по ведению больных ВП на этапе первичной медицинской помощи, проведенного согласно рекомендациям ВОЗ (Женева, 1993), изучали: обоснованность показаний к госпитализации; среднее число назначенных лекарственных средств (ЛС); долю ЛС, входящих в перечень основных ЛС Областного формуляра ЛС; долю антибактериальных препаратов различных фармакологических групп; долю анти-

бактериальных препаратов, назначенных внутрь и парентерально, длительность курса, разовую дозу и клиническую эффективность использованных антибактериальных препаратов.

В проспективном исследовании (2002-2003 гг.) основную группу составили 116 больных ВП (критерии включения: возраст 5-14 лет и рентгенологически подтвержденная пневмония). В соответствии с особенностями преморбидной иммунокомпрометированности (преморбидного фона) дети основной группы были распределены в три группы (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных на группы в соответствии с преморбидной иммунокомпрометированностью. n=116

Группы	Состояние преморбидной Иммунокомпрометированности	Число больных, абс., (%).
I	Иммунокомпетентные дети	46 (39,6)
II	Иммунокомпрометированные дети:	
	• аллергическая патология	31 (26,7)
III	• заболевания, связанные с нарушением противоинфекционной защиты	39 (33,7)

Проводили анализ клинико-иммунологических особенностей и этиологическую расшифровку заболевания, сравнительную клинико-экономическую оценку применения антибиотиков для лечения ВП у детей в амбулаторных условиях с расчетом базового и интегрального показателей соотношения стоимость / эффективность (О.И. Карпов, 2000).

Проспективный этап исследования включал анализ течения периода реабилитации у 36 случайно отобранных детей основной группы. Анализировали течение реабилитационного периода, оценивали функцию внешнего дыхания.

Контрольную группу в проспективном исследовании составили 38 детей (критерии включения: возраст 5-14 лет, отсутствие пневмонии в анамнезе, отсутствие клинических проявлений острых респираторных и обострения хронических заболеваний в течение последних 3 мес. перед обследованием). У детей контрольной группы клинически оценивали состояние преморбидной иммунокомпрометированности, функцию внешнего дыхания, исследовали парные сыворотки крови на наличие IgM и IgG к *M.pneumoniae* и *S.pneumoniae*.

Иммунологическое, бактериологическое исследования и оценку антибиотикочувствительности выделенных изолятов проводили па

базе Диагностического центра лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии и болезней матери и ребенка, Екатеринбург (табл.2).

Таблица 2

Наименование Исследований	Число проведенных исследований			
	Больные пневмонией	Дети, перенесшие пневмонию	Здоровые дети	Всего
Анализ крови общий	116	-	-	116
Серологические исследования	640	-	244	884
Бактериологические исследования	37	-	-	37
Рентгенологические исследования	116	-	-	116
Имунологические исследования	64	-	-	64
Пикфлоуметрия	-	25	10	35
Итого	973	25	254	1252

Схемы антибактериальной монотерапии внебольничной пневмонии у детей в амбулаторных условиях

Эмпирическую терапию ВП у детей основной группы (n=116) проводили с учетом современных национальных рекомендаций.

В проспективном исследовании проведен сравнительный клинико-экономический анализ использования аминопенициллинов и макролидов для лечения ВП у детей на этапе амбулаторно-поликлинической помощи. Согласно современным принципам доказательной медицины, именно эти группы препаратов являются приоритетными для лечения неосложненной ВП у детей в условиях амбулаторной помощи (Н.А. Геппе, 2001; Г.А. Самсыгина, 2001; В.К. Таточенко, 2002). В качестве исходных данных для выбора антимикробных препаратов были взяты сведения об эффективности и безопасности амоксициллина (n=53), амоксициллина-клавуланата (n=5), mideкамицина (n=19), кларитромицина (n=16), спирамицина (n=13), азитромицина (n=10) из сравнительных клинических испытаний, отвечающих современным методологическим требованиям (С.В. Сидоренко, 1999; D.N. Peters, 1992). Продолжительность курса лечения и дозы препаратов определяли в соответствии с результатами тех же клинических исследований. Антибиотики назначали не позднее 3 дня от дебюта клинических симптомов болезни.

Клинико-экономический анализ заключался в расчете стоимости лечения на основании полученных исходных данных. При этом принимали во внимание следующие характеристики: стоимость препарата, стоимость дополнительных лечебных мероприятий при неудачах в терапии, основным последствием которой являлась смена антибиотика и стоимость лечения нежелательных явлений при возможном их развитии на фоне приема препарата; расчет показателя стоимости/эффективность (базовый и интегральный показатели).

Стоимость антибиотиков на курс терапии и препаратов для лечения возникших нежелательных явлений на одного больного определяли на июнь 2003 года по данным справочника «Фарм-инфо» (г. Екатеринбург).

В применяемой схеме лечения были сделаны допущения, что при неэффективности терапии (отсутствие клинического ответа) антибактериальный препарат менялся через 48 часов. На основании такого допущения при неудаче лечения назначали цефуроксима аксетил.

Иммунологические методы исследования

Гуморальный ответ на антигены *M.pneumoniae* и *S.pneumoniae* изучен у 65 больных основной и 36 детей контрольной групп. Серологическое обследование осуществляли методом ИФА тест-системы фирмы Savyon (Израиль). Для определения в парных сыворотках крови IgM и IgG к *M.pneumoniae* использовали тест системы для полуколичественного анализа. Уровень IgM и IgG к *S.pneumoniae* исследовали в тест-системе фирмы Savyon (Израиль) для качественного анализа с расчетом оптической плотности. Обследование проводили на $8,2 \pm 0,8$ день и $22,6 \pm 0,9$ день от начала болезни. Кроме того, 25 и 7 больных основной группы были обследованы через 6 и 12 месяцев после заболевания соответственно.

У 32 больных основной группы проведено иммунологическое обследование по тестам I и II уровней после подсчета лейкоцитарного профиля периферической крови, взятой в день забора проб для иммунологического обследования. Проведена оценка поверхностных структур лимфоцитов методом прямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (г. Москва). Регистрацию результатов проводили методом лазерной проточной цитометрии на цитофлюориметре FACscan (Becton Dickinson). Содержание сывороточных IgM, IgA и IgG определяли методом иммунодиффузии в агаровом геле по G. Mancini (1965).

Уровень комплемента (СН₅₀) исследовали методом титрования по 50% гемолизу эритроцитов (Резников Л.С., 1973) в условных единицах гемолитической активности. Концентрацию ЦИК определяли антигенеспецифическим методом иммунопреципитации V. Hashova (1979) в модификации Ю.А. Гриневич, А.М. Алферова в единицах экстинции с помощью спектрофотометрии на СФ-46. Функциональное состояние нейтрофилов оценивали по результатам реакции Бермана-Славской (1974). В качестве тест-системы использовалась суточная культура *S.aureus* штамм 209. Изучали активность фагоцитоза нейтрофилами (АФ) – процент нейтрофилов, фагоцитировавших золотистый стафилококк. Завершенность фагоцитоза (ЗФ) оценивали коэффициентом бактерицидности от 0.25 до 1.0, где параметры 1.0 соответствовали полному фагоцитозу микробных тел.

Для интегральной оценки характера адаптивной реакции иммунной системы использован коэффициент иммунной адаптации (КИА), (А.И. Ольховиков, 2003), величина которого у здоровых детей старше 5 лет составляет 0,48. Расчет КИА проводился по формуле:

$$\text{КИА} = \frac{(\text{IgM} + \text{IgG} + \text{IgA}) \text{ г/л} \times \text{СН}_{50}, \text{ ед} \times \text{CD19} / 10^9 / \text{л}}{(\text{CD3} + \text{CD4} + \text{CD8} + \text{NK}) / 10^9 / \text{л} \times \text{АФ}, \%}$$

Бактериологические методы исследования и оценка антибиотикочувствительности выделенных изолятов

Обследовано 37 детей основной группы. Обследование проведено согласно приказу № 535 МЗ РФ «Об унификации бактериологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических отделениях ЛПУ» от 22.04.1985г. Материалом для бактериологического исследования являлась валидная мокрота, взятая до начала антибактериальной терапии при кашле на чашку Петри. Диагностическим, считали выделение патогенной культуры в концентрации > 10⁵ колониеобразующих единиц (КОЕ) в миллилитре.

Исследование антибиотикочувствительности выделенных культур *H. influenzae* осуществляли диско-диффузным методом по диаметру зон подавления роста в мм. Чувствительность штаммов *S.pneumoniae* исследовали в референс-лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии г. Смоленска (директор, профессор Л.С. Стратунский) методом серийных разведений в агаре в соответствии с методикой NCCLS (U.S.A., 2001).

Оценка функции внешнего дыхания

Оценка функции внешнего дыхания проведена у 25 больных основной группы через $12,2 \pm 0,53$ месяца после перенесенной пневмонии и у 10 детей контрольной группы. Бронхиальную обструкцию и суточную вариабельность бронхиальной проходимости изучали методом пикфлоуметрии, определяя пиковую объемную скорость выдоха (ПОС выд) (А. Воган, 1968; А. Griffin, 1991; Ph. Meert, 1992). Измерение ПОС выд осуществлялось при помощи стандартного портативного пикфлоуметра Mini-Wright Peak Flow Meter фирмы Clement Clark International Ltd. (Великобритания), который позволяет измерять ПС выд в диапазоне 60 – 800 л/мин.

Методы статистической обработки результатов

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью прикладной программы "Excel 7.0" фирмы "Microsoft".

При статистической обработке материала использовали расчет средних величин, среднеквадратичных отклонений, коэффициента парной корреляции.

Достоверность различий средних значений между двумя выборками определяли по t – критерию Стьюдента и χ^2 – критерию согласия, различия считали достоверными для $p < 0,05$. Доверительные пределы для коэффициентов корреляции определяли по таблицам математической статистики с коэффициентом доверия равным 0,95 (Л.Н. Большев, 1983). Единицы измерений приведены в системе СИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом на пути разработки рациональной антибактериальной терапии амбулаторной пневмонии стало изучение особенностей клинических симптомов болезни у детей в период подъема заболеваемости и в межэпидемический период в зависимости от премоурбидной иммунокомпрометированности.

1. Сравнительная клиническая характеристика ВП у детей в ретроспективно/проспективном исследовании (2001/2002-2003 гг.).

Клинические симптомы, характерные для типичной бактериальной пневмонии зарегистрированы только у 3,5 и 2,6% больных соответственно независимо от состояния премоурбидной иммунокомпрометированности и времени года. Большинство детей (97,7/97,4%) имели

клинические симптомы свойственные целому ряду других респираторных заболеваний. Основными жалобами пациентов были слабость (88,1/86,5%), головная боль (76,3/73,5%) и сухой кашель (53,6/65,7%) на фоне нормальной или субфебрильной температуры тела (59,4/58,5%) и катарального синдрома (77,8/72,2%). При физикальном обследовании у 74,6/72,2% детей выслушивали хрипы, у половины больных они были влажными асимметричными. Достоверных различий в частоте встречаемости клинических симптомов у детей с пневмонией в период подъема заболеваемости (ретроспективное исследование) и в проспективном исследовании не установлено.

На этапе проспективного исследования отмечено, что среди пациентов, перенесших пневмонию, было в 1,6 раза больше иммунокомпromетированных детей, чем в контрольной группе. Однако, факторов, влияющих на частоту возникновения пневмонии у детей школьного возраста, не выявлено. Значимого влияния состояния преморбидной иммунокомпromетированности на клинико-гематологические и рентгенологические характеристики заболевания в проспективном исследовании не обнаружено.

Таким образом, результаты ретроспективно-проспективного исследования, проведенного в г. Екатеринбурге в течение 2,5 лет показали, что у детей в возрасте от 5 до 14 лет, независимо от времени года преобладала неосложненная ВП (94,6%). Эпидемический подъем заболеваемости пневмонией в 2001 году, доминирующий возраст детей старше 7 лет, отсутствие специфических для типичной пневмонии клинико-гематологических изменений, свидетельствовали о возможной атипичной природе заболевания.

Основные трудности, встающие перед врачом при отсутствии специфических клинико-гематологических признаков пневмонии, лежат не только в области ее диагностики, но более всего в выборе адекватного антимикробного препарата для эмпирической терапии. Обоснованные рекомендации по антибактериальной терапии ВП у детей не могут быть разработаны без оценки локальной (местной) антибиотической политики на поликлиническом участке.

2. *Анализ фармакотерапевтической деятельности педиатра по ведению больных пневмонией на этапе первичной медицинской помощи (ретроспективное исследование, 2001 г.)*

Установлено, что у 71,7% детей назначения не соответствовали современным рекомендациям по лечению амбулаторной пневмонии. Использовано 17 антибиотиков из 7 фармакологических групп. Про-

ведсна оценка клинической эффективности назначенных антибактериальных препаратов на основании регистрации клинического ответа на терапию. На первом месте по частоте применения стояли пенициллины (59,1%), среди которых лидирующее положение занимали аминопенициллины (65,4%), далее следовали ампиокс (25,3%), бензилпенициллина натриевая соль (5,6%) амоксициллина/ клавуланат (3,1%) и оксамп (0,6%). Суммарная клиническая эффективность пенициллинов составила 41,4%. На втором месте была группа макролидов (19,3%). Внутри группы чаще других применялся мидкамицин (41,5%), нередко назначались спирамицин (35,8%), азитромицин (17,0%), доля рокситромицина и эритромицина составляла соответственно 3,8 и 1,9%. Суммарная клиническая эффективность макролидов превышала эффективность пенициллинов в 1,5 раза (62,3%). Третьей группой противомикробных средств, которые назначались для лечения ВП, были цефалоспорины (16,1%), среди которых преобладал цефазолин (86,4%). Из всех групп использованных антибиотиков эти ЛС не дали даже трети позитивных результатов. Во всех случаях назначения ко-тримоксазола, линкомицина, гентамицина и левомицетина лечение ВП не имело позитивного результата. Суммарная клиническая эффективность антибактериальной терапии ВП у детей на амбулаторном этапе в проводимом исследовании составила 40,9%.

Низкая эффективность антибиотиков при лечении пневмонии в достаточной степени была обусловлена не только нерациональным подходом к выбору антибиотика, но и неадекватными разовой дозой (46,7%) и длительностью курса лечения (61,7%).

Выявленные недостатки в ведении больных не повлияли на исход заболевания, но обусловили необходимость назначения дополнительного курса антибиотика более, чем половине (59,1%) пациентов, что приводило к увеличению стоимости и продолжительности лечения. Более серьезным итогом нерациональной антибактериальной терапии, является глобальный рост резистентности микроорганизмов, следствием которого становятся учащение хронических инфекций, бессимптомного носительства и увеличение потребления антибиотиков (Р.С. Козлов, 2002). Наибольший клинический эффект от применения макролидов (62,3%) подтвердил клинические предположения о ведущей роли атипичных возбудителей в этиологии заболевания.

Для объективизации выдвинутой гипотезы предпринята попытка этиологической расшифровки пневмонии у детей в проспективном исследовании.

3. Результаты этиологического обследования детей с ВП.

По данным комбинированного (серологического и бактериологического) обследования отрицательные результаты этиологической расшифровки констатированы у 6 (16,2%) из 37 детей (рис. 2).

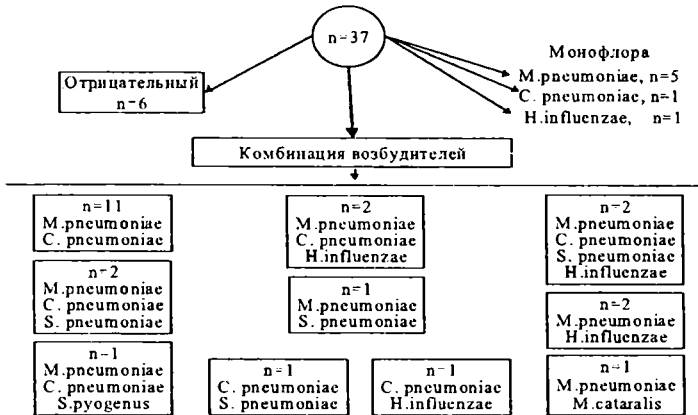


Рис. 2. Результаты комбинированного серологического и микробиологического обследования детей с внебольничной пневмонией, абс.

Доля монофлоры среди положительных результатов составила незначительную часть (18,9%). Наибольшее число обследованных детей (64,9%) имели различные комбинации маркеров острой микоплазменной, хламидийной инфекций и пиогенных возбудителей.

Приоритетное место занимала детекция серологических маркеров острой микоплазменной инфекции в парных сыворотках (72,9%). Причем, наиболее часто они встречались в комбинации с маркерами к *C. pneumoniae* (48,6%) и значительно реже в сочетании с пиогенными возбудителями (10,8%).

Серологическое обследование детей контрольной группы, проводимое одновременно с детьми, больными пневмонией, не обнаружило серологических маркеров острой микоплазменной и/или хламидийной инфекций

Установленные клинические особенности пневмонии, преобладающая детекция IgM к *M. pneumoniae* в парных сыворотках, расцени-

вающаяся как показатель "острой" инфекции (С.В. Прозоровский, 1995; Р.Ф. Хамитов, 2001; D. Taylor-Robinson, 1997), негативные результаты обследования здоровых детей послужили основанием для предположения о ведущей роли микоплазмы в возникновении пневмонии у детей школьного возраста в г. Екатеринбурге.

Для подтверждения высказанной гипотезы и уточнения взаимосвязи между *M.pneumoniae* и *S.pneumoniae*, как наиболее частых ассоциантов (48,6%), проанализирована динамика показателей гуморального и клеточного иммунного ответа у детей с положительными серологическими маркерами микоплазменной и хламидийной инфекций (рис. 3)

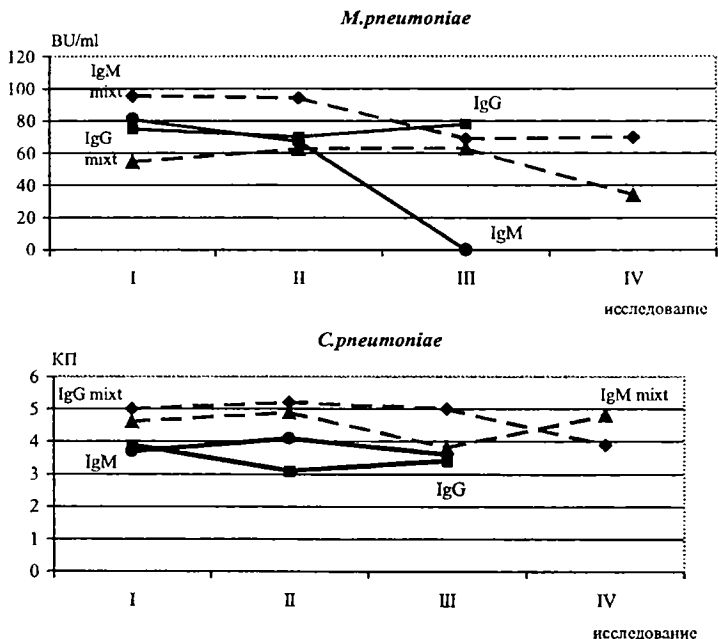


Рис. 3. Динамика IgM и IgG к *M.pneumoniae* и *S.pneumoniae* у детей с ВП

Пациенты, имевшие сочетание маркеров к обоим атипичным возбудителям в остром периоде болезни отвечали на инфекцию достоверно более высоким уровнем формирования IgM, чем пациенты с маркерами к одному возбудителю. Через 6 и 12 мес. после перенесенной ВП (III и IV исследования) у детей с комбинацией серологических маркеров микоплазменной и хламидийной инфекций образцы сыворотки крови оставались IgM и IgG позитивными. Такая же закономерность зафиксирована и в отношении маркеров к *S.pneumoniae*, тогда как у детей с изолированной детекцией IgM к *M.pneumoniae* уже третий образец сыворотки крови был IgM серонегативным.

Таким образом, при инфицировании микоплазмой выделяется две группы больных. Незначительная часть детей переносит моноинфекцию (13,5%) и через 6 месяцев освобождается от возбудителя, но большинство больных приобретают ко-возбудителя (*S.pneumoniae*), который, возможно, находился в состоянии латенции, свойственной облигатным внутриклеточным паразитам (Г.Г. Миллер, 2002). Активируясь в присутствии микоплазмы, *S.pneumoniae*, может ослаблять протективные функции иммунной системы, что приводит к задержке элиминации микоплазмы и возможному формированию состояния персистенции.

Для уточнения этих механизмов изучена динамика иммунологических показателей в остром периоде пневмонии и их кооперация в зависимости от преморбидной иммунокомпрометированности детей и наличия моно- или комбинации маркеров к атипичным возбудителям.

Иммунологический профиль больных пневмонией на первой неделе болезни и на 30 день от начала болезни свидетельствовал о наличии острого инфекционного процесса, формирующегося по типу первичного иммунного ответа, нехарактерного для типичной бактериальной инфекции (преобладание лимфоцитов над нейтрофилами, низкие показатели НСТ-теста, повышение уровня эффекторных клеток (CD3, CD8, NK)), что является вполне закономерным при высоком уровне позитивных серологических маркеров к атипичным возбудителям у исследуемой группы больных.

При анализе состояния преморбидной иммунокомпрометированности оказалось, что дети с серологическими маркерами острой микоплазменной инфекции относились к группе иммунокомпетентных детей, а пациенты с сочетанием маркеров к *M.pneumoniae* и

S.pneumonia чаще всего имели в анамнезе указание на наличие заболеваний, связанных с нарушением противoinфекционной защиты.

Для оценки реакции иммунной системы на моновозбудителя (*M.pneumoniae*) и сочетание атипичных патогенов (*M.pneumoniae* и *S.pneumoniae*) проанализированы показатели иммунного статуса в соответствующих группах больных (рис. 4).

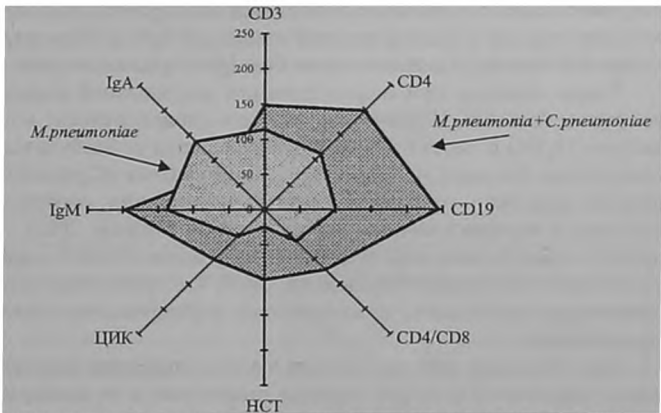


Рис. 4. Соотношение иммунологических показателей у детей с ВП и наличием серологических маркеров к атипичным возбудителям (представлены только достоверные результаты сравнения)

У больных с сочетанием серологических маркеров к *M.pneumoniae* и *S.pneumonia* число CD3, CD19, CD4 соответственно в 1,3, 2,4 и 1,7 раз превышало аналогичные показатели больных с серологическими маркерами к *M.pneumoniae*.

Уровень IgM, ЦИК и показатели НСТ-теста у детей этой группы также были выше аналогичных параметров больных с мономаркером в 1,4, 1,8 и 4,5 раза соответственно ($p < 0,05$). Выявленные изменения свидетельствуют о том, что ответ на сочетание возбудителей требует большей напряженности иммунитета, чем на изолированный патоген.

Абсолютные значения иммунологических показателей не позволяют в полной мере судить об адекватности иммунного реагирования, поэтому проанализированы парные корреляционные связи между КИА, характеризующим соотношение гуморальных и клеточных

факторов защиты, и иммунологическими параметрами обследованных детей (рис. 5).

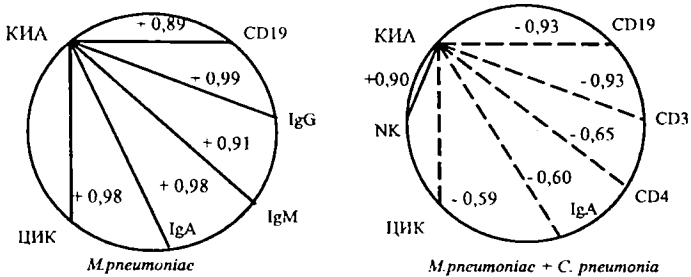


Рис. 5. Достоверно значимые парные корреляционные связи ($p < 0,05$)

Полученные данные косвенно свидетельствуют о том, что у больных пневмонией с детекцией в сыворотке крови маркеров к *M.pneumoniae* имеет место активация гуморального иммунного ответа, что подтверждается сильными прямыми корреляциями. Возможно, протективная функция гуморальных антител и обеспечивает элиминацию возбудителя и препятствует его персистенции при изолированной микоплазменной инфекции.

У пациентов с сочетанием маркеров к атипичным возбудителям отрицательные корреляционные связи указывают на ведущую роль клеточного ответа в защите против патогенов. Вероятно, протективной функции основных факторов иммунной защиты недостаточно для элиминации возбудителей. Возможно, это частично компенсируется активацией системы естественной цитотоксичности, представителем которой являются NK клетки, не требующие презентации антигена в иммуногенной форме.

Установлены сильные прямые корреляции между высокими значениями IgM к *M.pneumoniae* и CD19, а также уровнем ЦИК и общих сывороточных IgM и IgG ($r = +0,88$, $p < 0,001$; $r = +0,97$, $p < 0,001$; $r = +0,85$, $p < 0,001$; $r = +0,81$, $p < 0,001$ соответственно), подтверждающие выдвинутую гипотезу о ведущей роли микоплазмы в этиологии заболевания. Вместе с тем, обнаружена лишь одна парная корреляция между уровнем IgM к *C.pneumonia* и уровнем общего сывороточного

IgM ($r = -0,99$, $p < 0,001$), косвенно свидетельствующая об отсутствии активности хламидий и выработки на них антител.

Ведущая роль микоплазмы в развитии пневмонии у детей школьного возраста в г. Екатеринбурге не исключает значимости пиогенных возбудителей, поэтому на следующем этапе исследования проведена оценка антибиотикочувствительности выделенных штаммов.

4. Характеристика антибиотикочувствительности выделенных пиогенных возбудителей.

Результаты исследования по г. Екатеринбургу демонстрируют высокую активность β -лактамов в отношении пневмококка (93,3-100%).

Макролиды обладали также высокой активностью в отношении пневмококка (95,2-99,0%). Наиболее активными были мидекамицин (99,0%) и кларитромицин (96,2%). К ко-тримоксазолу оказались нечувствительными 65,7% штаммов пневмококка.

Наиболее активными антибактериальными препаратами в отношении исследованных штаммов *H.influenzae* являются также β -лактамы. Однако, из числа 7 изолятов *H.influenzae* от детей, больных ВП, только 3 штамма имели высокую чувствительность к ампициллину. Ко-тримоксазол обладал достаточно низкой активностью и в отношении *H.influenzae* (33,0%). Из группы макролидов кларитромицин имел относительно высокую активность в отношении *H.influenzae* (81,3%).

Таким образом, β -лактамные антибиотики (амоксциллин, амоксициллин/ клавуланат и макролиды (мидекамицин) сохраняют наибольшую активность в отношении *S.pneumoniae in vitro*. Ампициллин, как наиболее часто используемый препарат для лечения амбулаторной пневмонии, в локальных условиях потерял свою активность в отношении *H.influenzae*. Среди макролидов кларитромицин может с успехом использоваться для лечения пневмонии, обусловленной не только атипичными, но и пиогенными микроорганизмами. Высокий уровень устойчивости к ко-тримоксазолу пневмококка и гемофильной палочки исключает его из списка препаратов, предназначенных для лечения пневмонии у амбулаторных больных.

5. Клинико-фармакоэкономическое обоснование рекомендаций по использованию антибиотиков в терапевтической практике.

Проведен сравнительный клинико-экономический анализ использования аминопенициллинов и макролидов для лечения ВП у де-

тей основной группы (n=116). Клиническая эффективность сравниваемых схем лечения внутри групп аминопенициллинов и макролидов достоверно не различалась (рис. 6).



Рис. 6. Клиническая эффективность антибактериальной терапии у детей с пневмопneй. % (АМО – амоксициллин, АМО/К – амоксициллин/клавуланат; МДК – мидекамицин; КЛА – кларитромицин; АЗМ – азитромицин; СПМ – спирамицин)

При сопоставлении данного показателя между группами макролидов и аминопенициллинов, установлен наибольший позитивный клинический ответ при назначении кларитромицина по сравнению с амоксициллином ($p < 0,01$). Суммарная клиническая эффективность аминопенициллинов была ниже, чем макролидов (соответственно 72,1 и 82,8%). Следует обратить внимание на смену антибиотика вследствие отсутствия позитивного клинического ответа. Несколько большая частота таких событий отмечалась на фоне применения амоксициллина (35,8%). Значимых различий по сравнению с другими препаратами выявлено не было, за исключением кларитромицина, при назначении которого ни у одного больного не потребовалось смены схемы лечения.

Частота развития нежелательных явлений на фоне приема исследуемых препаратов значимо не различалась и не превышала 15-27%. Смена антибиотика вследствие выраженных нежелательных явлений проведена у 6 больных, получавших амоксициллин и 4 пациентов принимавших мидекамицин. У остальных детей возникшие нежелательные явления не потребовали отмены препарата и были купированы использованием дополнительных ЛС.

Важным показателем, который может влиять на выбор антибиотика, является стоимость/эффективность (А.С. Бекетов, 2002; О.И. Карпов, 2002).

По стоимости на одного больного самым дорогим оказался 3-х дневный курс лечения азитромицином (376,9 руб.). Затраты на проведение 5-и дневного курса лечения мидекамицином составляли не более 92,6 руб.

Однако наиболее важным и объективным показателем является расчет стоимости терапии исследуемыми препаратами на 100 пациентов с ВП с учетом затрат на лечение дополнительным антибиотиком и стоимости терапии нежелательных явлений при их развитии на фоне применения препарата (А.С. Бекетов, 2002; Е.В. Середя, 2002). (рис.7)

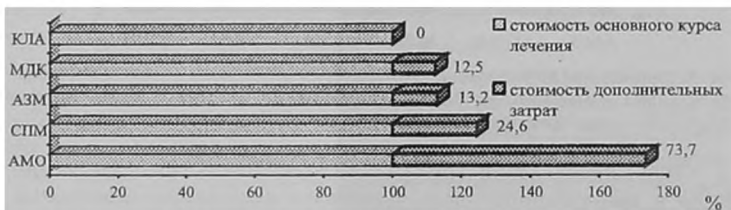


Рис. 7. Соотношение стоимости основного и дополнительных курсов терапии пневмонии при использовании сравниваемых схем лечения

Расчитаны базовый (БП) и интегральный (ИП) показатели соотношения стоимость/эффективность при лечении детей с ВП аминопенициллинами и макролидами. БП позволяет произвести скрининговую оценку экономической эффективности любого антибиотика при данной патологии. ИП важен для оценки экономической эффективности антибиотиков в конкретном исследовании (О.И. Карпов, 2002).

Наилучшие экономические показатели при лечении амбулаторной пневмонии по БП стоимость/эффективность имели мидекамицин, спирамицин и амоксициллина/клавуланат. Затраты на проведение курса противомикробной терапии значительно возрастали при использовании амоксициллина, кларитромицина и азитромицина. ИП стоимость/эффективность несколько иначе расставляет приоритеты: на первое место по экономической эффективности выходит кларитромицин, далее следует спирамицин, мидекамицин, амоксициллина/

клавуланат, амоксициллин. Наиболее дорогим оказывается лечение азитромицином.

Результаты сравнительного клинико-экономического анализа лечения детей с ВП аминопенициллинами и группой макролидных антибиотиков установили наибольшую клинико-экономическую эффективность последних, причем достоверно значимый наилучший показатель по этим критериям имел кларитромицин. При выборе амоксициллина в качестве стартового антибиотика лечение больных пневмонией оказалось недостаточной клинически эффективным (64,2%) и экономически выгодным

Установленные фармакотерапевтические, клинико-иммунологические, микробиологические и экономические закономерности могут служить основанием для рекомендации внесения кларитромицина в региональный формуляр ЛС, как препарата выбора при лечении амбулаторной пневмонии у детей школьного возраста.

В лечении ВП у детей важна не только адекватная терапия острого периода заболевания, но и обоснованное назначение реабилитационных мероприятий.

6. Характеристика реабилитационного периода детей, перенесших ВП.

Установлено, что преморбидная иммунокомпрометированность и формы тяжести перенесенной пневмонии не влияли на течения реабилитационного периода. Обращало на себя внимание сохранение непродуктивного кашля в течение 1-1,5 месяцев после заболевания у большинства больных (73,5%). Клинические маркеры гиперреактивности бронхов были впервые зарегистрированы на этапе реабилитации более чем у 50% детей. Объективным подтверждением формирования гиперреактивности бронхов явились снижение ПОС выд (48,8%) и суточная вариабельность ПОС выд (26,2%) при отсутствии клинических проявлений бронхиальной обструкции. Выявленные особенности позволяют обоснованно включать детей старше 5 лет, перенесших пневмонию, обусловленную атипичными возбудителями, в группу риска по формированию бронхиальной астмы.

Итогом исследования явилось создание алгоритма диагностики, лечения и реабилитации детей с пневмонией на этапе амбулаторно-поликлинической помощи (рис.8.).

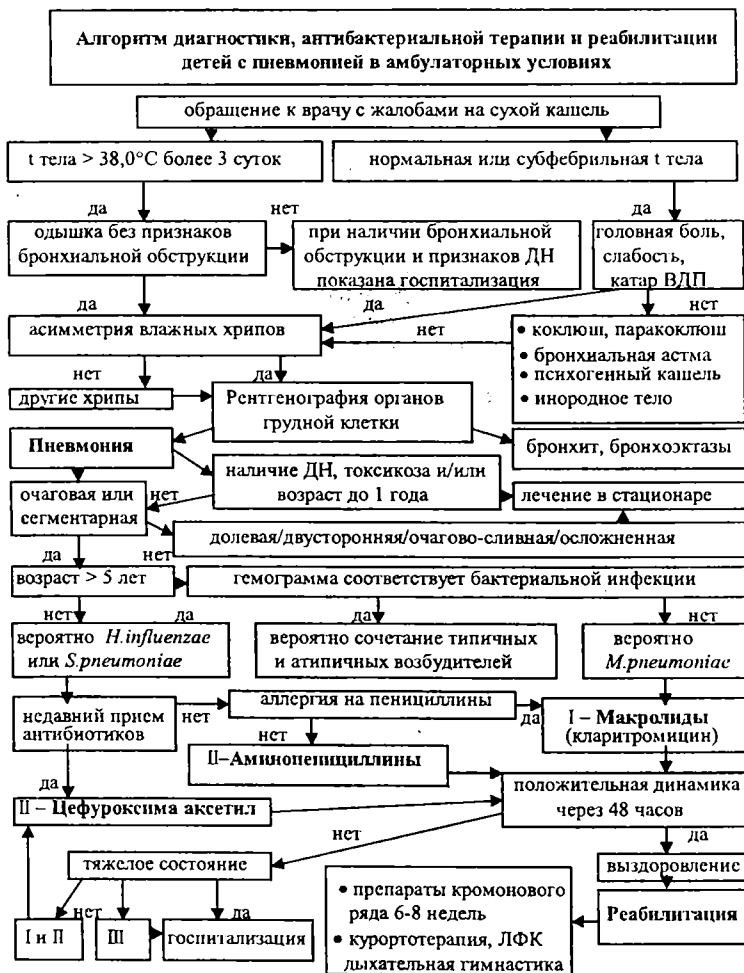


Рис. 8. Алгоритм диагностики, лечения и реабилитации детей с пневмонией на этапе амбулаторно-поликлинической помощи

Научное обоснование его основных направлений позволит педиатру выделить группу пациентов с подозрением на пневмонию, обусловленную атипичными возбудителями и выбрать стартовый антибактериальный препарат, обеспечивающий быстрый эффект от терапии в 85-95% случаев.

ВЫВОДЫ

1. Внебольничная пневмония у 97,6% детей старше 5 лет, независимо от времени года, сопровождается клиническим симптомокомплексом, характерным для заболевания, вызванного атипичными возбудителями, и протекает без осложнений (94,6%).
2. Ведущим этиологическим фактором ВП у детей школьного возраста г. Екатеринбурга является *M.pneumoniae* (72,9%) в сочетании с *S.pneumoniae* и пиогенными пневмотропными возбудителями (*S.pneumoniae*, *H.influenzae* и др.).
3. Общей закономерностью иммунологической перестройки при ВП у детей являются повышение уровня сывороточных IgM, CD4 и эффекторных клеток (CD3, CD8, NK), низкие показатели НСТ-теста, что характерно для первичного иммунного ответа. Формирование иммунного ответа на *M.pneumoniae* зависит от преморбидной иммунокомпрометированности больных пневмонией. У иммунокомпетентных детей он реализуется активацией гуморального ответа, что обеспечивает элиминацию микоплазмы и препятствует ее персистенции. У пациентов, имеющих в анамнезе заболевания, связанные с нарушением противоифекционной защиты, преобладает клеточный ответ, протективной функции которого недостаточно для освобождения от возбудителей, что обуславливает формирование персистенции и возможность ко-инфицирования другими патогенами (*S.pneumoniae*).
4. Установлено несоответствие качества проводимых лечебно-диагностических мероприятий современным рекомендациям по лечению ВП у 71,7% детей, что сопровождается недостаточным клиническим ответом на антибактериальную монотерапию (59,1%).
5. С учетом локальных особенностей спектра антимикробной активности (высокая чувствительность к *S.pneumoniae* и *H.influenzae*), фармакокинетического профиля и профиля безопасности, оптимального уровня показателя стоимость/эффективность и представ-

ленного клинического опыта, макролиды являются препаратами выбора для лечения ВП у детей старше 5 лет.

6. Дети, перенесшие пневмонию, вызванную атипичными возбудителями, формируют гиперреактивность бронхов, что диктует необходимость включения этих больных в группу риска по развитию бронхиальной астмы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии у ребенка старше 5 лет непродуктивного кашля на фоне катарального синдрома, слабости, субфебрильной или нормальной температуры тела и физикальных изменений (асимметричных влажных или других хрипов), сохраняющихся в течение 3 и более суток, показано рентгенологическое исследование органов грудной клетки.
2. Стартовым препаратом выбора при ВП у ребенка старше 5 лет является кларитромицин, который назначается в дозе 10-15 мг/кг/сут, 2 раза/день не менее 7 дней. Альтернативным препаратом, при отсутствии или недостаточности клинического ответа в течение 48 часов должен быть амоксициллин (50-100 мг/кг/сут, 4 раза/день – 10 дней) или цефуроксима аксетил (в дозе 30-50 мг/кг/сутки, 2 раза/день, 5 дней).
3. В комплекс реабилитационных мероприятий ребенка старше 5 лет, перенесшего ВП, необходимо включить препараты кромонового ряда (дозированный аэрозоль кромогликата натрия в дозе 5 мг 4 раза/день или недокромилла натрия в дозе 4 мг 2 раза/день) в течение 6-8 недель и двухнедельное мониторирование суточной вариабельности ПОС выд. Вопрос о прекращении приема препарата у ребенка с атопическим гено- и фeno- типом должен решать пульмонолог.
4. Разработанная стратегия внедрения рациональной антибиотикотерапии ВП у детей на этапе амбулаторно-клинической помощи может быть использована для сдерживания другой значимой инфекционной заболеваемости путем оптимизации антибактериальной терапии (кишечные инфекции, инфекции мочевыводящих путей и др.).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Марфицына О.В. Клиническая эффективность антимикробной терапии «домашней» пневмонии у детей / О.В. Марфицына, С.А. Царькова, А.Г. Соловьев // Двенадцатый национальный конгресс по болезням органов дыхания: Материалы конгресса. Москва, 11-15 ноября 2002. – Москва, 2002. – С. 224.
2. Марфицына О.В. Клинико-эпидемиологические особенности пневмонии у детей и подростков и эффективность антимикробной терапии / О.В. Марфицына, С.А. Царькова // Двенадцатый национальный конгресс по болезням органов дыхания: Материалы конгресса. Москва, 11-15 ноября 2002. – Москва, 2002. – С. 224.
3. Марфицына О.В. Антимикробная терапия внебольничной пневмонии у детей и число пропусков школьных занятий / О.В. Марфицына // Региональная научно-практическая конференция «Здоровье и образование ребенка»: Материалы конференции. Пермь 23-28 сентября 2002. – Пермь, 2002. – С.44.
4. Марфицына О.В. Клинико-этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей и анализ эффективности антибактериальной терапии / О.В. Марфицына, С. А. Царькова, Я.Б. Бейкин, В.П. Шилова, Е.А. Андреева // Вопросы современной педиатрии, 2002. – Т.1, №6. – С.32-36.
5. Марфицына О.В. Выбор антибактериальной терапии внебольничной пневмонии смешанной этиологии у детей / О.В. Марфицына // Десятый национальный конгресс «Человек и лекарство»: Материалы конгресса. Москва, 7-11 апреля 2003.– Москва, 2002. – С.116.
6. Марфицына О.В. Динамика формирования специфических антител к атипичным возбудителям при внебольничной пневмонии у детей / О.В. Марфицына, С.А. Царькова, Е.А. Андреева // Актуальные проблемы теоритической и прикладной медицины: Сборник статей под. ред. акад. В.А. Черешнева. – Екатеринбург, 2003. – 434 с.
7. Марфицына О.В. Характеристика внебольничной пневмонии у детей и анализ антибактериальной терапии на амбулаторном этапе / О.В. Марфицына // Пятьдесят восьмая межвузовская научная конференция молодых ученых и студентов: Материалы докладов.– Екатеринбург, 2003. – С. 29.