

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Арсланова Айзарханум Юсуповна

**Этиологические и клинико-иммунологические особенности внебольничных
пневмоний у детей раннего возраста Республики Дагестан**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Алискандиев Алаудин Магомедович

Махачкала – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Эпидемиология внебольничной пневмонии у детей раннего возраста.....	13
1.2. Этиология внебольничной пневмонии	19
1.3. Иммунопатологические изменения при внебольничной пневмонии у детей .	25
1.4. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Материал исследования	38
2.2. Методы исследования	41
2.2.1. Клинико-anamнестический метод	41
2.2.2. Антропометрия	42
2.2.3. Общий анализ крови, мочи	42
2.2.4. Биохимические методы.....	43
2.2.5. Определение уровня интерлейкинов сыворотки крови	43
2.2.6. Иммунологические методы	44
2.2.7. Функциональные методы исследования	45
2.2.8. Молекулярно-биологические методы.....	45
2.2.9. Микробиологические исследования.....	46
2.3. Методы статистической обработки результатов исследования.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТОГРАФИЧЕСКИХ ЗОНАХ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН	48
3.1. Заболеваемость внебольничными пневмониями у детей раннего возраста, проживающих в различных климатографических зонах Республики Дагестан, в динамике за 2016–2020 гг.	48

3.2. Заболеваемость внебольничными пневмониями у детей раннего возраста в Республике Дагестан за 2016–2020 гг.	51
3.3. Факторы риска развития внебольничной пневмонии у детей раннего возраста.....	57
3.4. Этиологическая структура внебольничных пневмоний у детей раннего возраста, проживающих в различных климатографических зонах Республики Дагестан.....	63
3.5. Клинико-лабораторные особенности внебольничных пневмоний у детей раннего возраста, проживающих в различных климатографических зонах Республики Дагестан.....	66
3.6. Иммунологические особенности внебольничных пневмоний у детей раннего возраста, проживающих в различных климатографических зонах Республики Дагестан.....	80
ГЛАВА 4. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ.....	85
ГЛАВА 5. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ, ОСЛОЖНЕННЫХ И С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ У ДЕТЕЙ.....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
ВЫВОДЫ	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	151
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	155
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	157

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ежегодная глобальная заболеваемость внебольничными пневмониями составляет около 0,22 случая на ребенка в год или 155 миллионов новых случаев в год в мире, из которых 10–17% требуют госпитализации [164, 213]. Заболеваемость среди детей до 15 лет более чем в 2 раза превышает заболеваемость среди населения в целом [96, 124]. Приводятся данные, что среднемноголетний (с 2006 г. по 2019 г.) показатель заболеваемости внебольничными пневмониями (ВП) у детей двукратно превышал таковой среди взрослых ($883,75 \pm 100,03\% \text{ooo}$) [109].

Уровень заболеваемости внебольничными пневмониями среди детей выше в возрасте до 5 лет, чем в других возрастных группах [76, 85, 119]. По результатам исследования Е.М. Грязевой и соавт. (2020) доля детей дошкольного возраста в статистике заболеваемости внебольничными пневмониями составляет 69,5% [29]. По данным Е.Ж. Roh et al. (2022) пациенты с диагнозом ВП были в возрасте от 1 до 3 лет (30,3%), за ними следовали дети в возрасте от 7 до 11 лет (27,5%), от 4 до 6 лет (20,5%), в возрасте до 12 месяцев (14,3%) и старше 12 лет (75,7%). Результаты показали, что дети раннего возраста составляют большую группу по заболеваемости [133].

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека заболеваемость внебольничными пневмониями среди детского населения Российской Федерации в 2021 г. составила 511,06 на 100 тыс. населения по сравнению с 2020 г. – 491,6 на 100 тыс. Наибольшая заболеваемость регистрировалась у детей 1–2 лет (1 337,49 на 100 тыс. населения данного возраста) [81, 82]. За 7 лет (2013–2019 гг.) регистрации ВП в отчетных формах Роспотребнадзора заболеваемость выросла среди детского населения в 1,3 раза (с 530,6 в 2013 г. до 737,3 в 2019 г. на 100 тыс. населения) [128]. В структуре общей заболеваемости болезней органов дыхания внебольничные пневмонии занимают 1-е место среди детского населения [66].

Анализ заболеваемости внебольничными пневмониями на различных территориях Российской Федерации (РФ) свидетельствует о неблагоприятной эпидемической обстановке. Каждый регион РФ имеет особенности в проявлениях заболеваемости ВП. В Амурской области среди детей одной из детских поликлиник повысился уровень заболеваемости с 605 в 2019 г. до 2365 в 2019 г. на 100 тыс. детского населения. Отмечается превышение общероссийских показателей в 2020 году в 2,6 раза (2365,2 на 100 тыс. населения) [125]. В Хабаровском крае уровень заболеваемости детей за 2021 составил 129,1 на 100 тыс. населения [3]. Среднегодовой (2016–2020 гг.) уровень заболеваемости ВП детского населения в возрасте до 17 лет в отдельных административных территориях Ханты-Мансийского автономного округа колебался от $821,4 \pm 87,2$ (на 100 тыс.) и до $1983,2 \pm 69,2$ (на 100 тыс.) и превышал таковой показатель для детского населения РФ в 1,7 раза [34]. В Ульяновской области с 2016 по 2020 гг. уровень заболеваемости ВП вырос в 1,5 раза у детей 3–6 лет [11]. На территории Нижегородской области по среднегодовым (с 2010–2019 гг.) данным заболеваемость детей в возрасте 1–2 года является максимальной – 1739,60‰ (станд. отклонение 192,62). Многолетняя динамика заболеваемости ВП имеет достоверно выраженную тенденцию к росту заболеваемости (+5%) [101].

По данным российских исследований в условиях реализации массовой вакцинации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в многолетней динамике заболеваемости пневмониями наметилась средневыраженная тенденция к снижению со среднегодовым темпом убыли 1,65% [93, 117]. Авторы отмечают, что проведение специфической профилактики пневмококковой инфекции у детей первых четырех лет жизни, согласно календарю прививок, эффективно снижает заболеваемость ВП (на 87%) [2].

В дополнение к показателям заболеваемости следует также учитывать показатели госпитализации и смертности. По данным отечественных исследований среди госпитализированных детей с ВП максимальный удельный вес отмечен в возрастной группе детей 1–2 года (37%) [34]. По оценкам исследователей 7–13% случаев ВП могут прогрессировать до тяжелых случаев и являться причиной более

75% смертей среди детей в возрасте до двух лет [138, 213, 218]. Большинство смертей от пневмонии приходится на страны с низким и средним уровнем дохода, особенно в странах Африки к югу от Сахары и Южной Азии [144, 213]. В Индонезии ВП стала причиной 15% детских смертей и второй по значимости причиной смерти среди детей в возрасте до 5 лет в 2019 году [153, 161]. В Казахстане пневмонии занимают первое место среди причин детской смертности от инфекционных заболеваний [108]. Показатель смертности от ВП в 2020 г. в среднем по РФ составил для детей до 17 лет – 0,30 на 100 тыс. населения (90 случаев) [82].

Установлено, что климатогеографические факторы влияют на эпидемиологию ВП. Климатические и экологические условия проживания детей формируют дополнительные эпидемические риски [68, 129]. Эпидемиологическими исследованиями выявлены особенности распространенности легочных заболеваний в условиях севера [43], промышленного города [94, 177], индустриального центра [95, 156]. Показатели заболеваемости демонстрируют, что у городских детей распространенность ВП выше по сравнению с детьми, проживающими в сельской местности [80, 101].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время изучение клинико-этиологических и иммунологических особенностей течения ВП у детей раннего возраста представляет особый интерес в научном сообществе, о чем говорит ежегодно увеличивающееся количество исследований и публикаций по данной теме.

На сегодняшний день актуальным является сопряженное исследование специфичности этиопатогенов, клинических проявлений и эффективности различных вариантов антибактериальной терапии. Вышеизложенное позволило нам сформулировать цель и задачи настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Цель: Установить клинико-этиологические, иммунологические особенности течения ВП у детей раннего возраста, проживающих в различных климатогеографических зонах Республики Дагестан (РД), и разработать алгоритм выбора антибактериальной терапии.

Задачи:

1. Установить заболеваемость ВП у детей раннего возраста на территории РД за 5 лет (2016–2020 гг.).
2. Выявить факторы риска развития и диагностическую значимость клинических симптомов ВП у детей раннего возраста.
3. Определить этиологическую структуру ВП по результатам бактериологического исследования мокроты, бронхо-смывов (клеточный состав) и серологического исследования крови у детей.
4. Изучить и сопоставить клинические и иммунологические изменения при ВП у детей раннего возраста, проживающих в различных климатогеографических зонах РД.
5. Оценить эффективность и обосновать назначения антибактериальной и иммунозаместительной терапии в комплексном лечении тяжелой ВП у детей.

Научная новизна

1. Впервые в РД уточнена заболеваемость детей раннего возраста с бронхо-легочной патологией. Выявлены факторы риска развития и диагностическая значимость клинических симптомов ВП у детей раннего возраста в различных климатогеографических зонах РД.
2. Выявлены особенности клинического течения, иммунологических изменений у детей раннего возраста с пневмонией, проживающих в различных климатогеографических условиях.

3. В иммунном статусе у детей раннего возраста с ВП, проживающих в низменной зоне, выявляли незначительные снижения на уровне клеточного иммунитета (CD3, CD4, CD25, CD71, CD95).
4. Доказана эффективность и обоснованность комплексной антибактериальной и иммунозаместительной терапии при комплексном лечении острой пневмонии с тяжелым течением у детей раннего возраста РД.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования установлены ведущие факторы риска формирования ВП, заболеваемость ВП и клинические формы ее в различных климатических зонах РД позволили разработать комплекс мер по улучшению организации пульмонологической помощи детям РД.

На основании анализа исследований выявлены клинико-иммунологические и этиологические особенности течения ВП у детей раннего возраста, проживающих в различных климатогеографических зонах РД, что способствует раннему выявлению факторов риска, диагностике и назначению своевременно обоснованной терапевтической программы.

Предложены клинический, диагностический алгоритм и программы антибактериальной терапии тяжелой острой ВП у детей раннего возраста в зависимости от места проживания.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационной работы спланирована согласно цели исследования и включает последовательное применение методов научного познания с целью решения поставленных задач. В работе были использованы клинические, инструментальные, лабораторные, аналитические и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлена заболеваемость ВП среди детей раннего возраста РД за 2014–2018 гг по РД и составила 286,9 на 100 тыс. Среди детей в возрасте от 6 мес. до 1 года ВП выявили у 599,9 на 100 тыс. обследованных, в возрасте от 1 года до 3-х лет показатель заболеваемости ВП составил 758,2 на 100 тыс. наблюдаемых детей ($p < 0,05$), чаще среди детей, проживающих в городе.
2. Установлены факторы риска развития и диагностически значимые клинические симптомы ВП у детей раннего возраста: отягощенный преморбидный фон, недоношенность, перинатальные поражения центральной нервной системы, проживающие в неблагоприятных условиях, отсутствие прививки от пневмонии, загрязненная окружающая среда, ранний перевод на смешанное и искусственное вскармливание, отказ от еды, бледность кожных покровов, наличие сухого кашля, наличие локальных мелкопузырчатых хрипов при аускультации легких, цианоз носогубного треугольника, нарушение сознания (наличие возбуждения, сонливости, оглушения).
3. Особенность клинического течения, иммунологических показателей и этиологическая структура ВП у детей раннего возраста РД зависели от места проживания. Во всех климатогеографических зонах с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) преобладает грамположительная флора. Она более чем в 7,3 раза преобладает над грамотрицательной флорой и в 7,7 раза над сочетанной инфекцией. Из грамположительных бактерий примерно в соотношении 2:1 высеивали стрептококки (51,0%) и стафилококки (26,7%, $p < 0,01$). Из стрептококков в обеих группах преобладает штамм *St. pneumoniae* над *St. haemolyticus*.
4. В иммунном статусе у детей раннего возраста с ВП, проживающих в низменной зоне, были незначительные снижения на уровне клеточного иммунитета (CD3, CD4, CD25, CD71, GD95); у детей по мере повышения уровня местности над уровнем моря снижены как показатели клеточного, так и показатели гуморального иммунитета. IL-1, IL-6, IL-8 реагируют повышением в сыворотке крови в зависимости от площади очага воспаления, тяжести течения ВП. У наблюдаемых

детей при очагово-сливной и сегментарной ВП содержание их повышалось достоверно.

5. Комплексная терапия острых тяжелых ВП способствует восстановлению клинических, лабораторных, рентгенологических показателей в ранние сроки.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней. Работа соответствует области исследования пунктам 1 и 6 направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Определяется представительностью и ревалентностью данных, корректностью сбора информации и ее статистического анализа, точности полученных результатов. Материалы диссертационной работы были доложены на следующих научно-образовательных мероприятиях:

- научно-практические конференции «Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии» (Махачкала, 2014, 2016, 2018, 2019);
- заседания регионального отделения «Союза педиатров России» (Махачкала, 2014, 2015, 2017);
- конференция молодых ученых и студентов (Махачкала, 2014);
- XVI конгресс педиатров РФ (Москва, 2016);
- научно-практическая конференция «Аспирантские чтения» (Махачкала, 2014).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России (г. Махачкала, 15.12.2023, протокол №1).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований внедрены в клиническую практику отделения грудного возраста ДКБ г. Махачкала, отделения грудного возраста ДРКБ, детских поликлиник №1, №2, №4 г. Махачкала, детских амбулаторно-поликлинических учреждений и стационаров г. Буйнакск Хунзахского района.

Теоретические положения и практические рекомендации включены в учебный процесс на кафедре факультетской и госпитальной педиатрии педиатрического факультета и на кафедре педиатрии ФПК ППС Дагестанского государственного медицинского университета по темам: «Пульмонология детского возраста», «Внебольничные пневмонии у детей».

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовала в выборе направления исследования, осуществляла лечение пациентов. Автором проведен анализ историй болезней пациентов, включенных в данное исследование, интерпретация лабораторно-инструментальных данных. Автор непосредственно принимал участие в проведении статистической и аналитической обработки полученных данных, в обсуждении и обобщении полученных результатов с последующим внедрением их практику.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий

Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 иные публикации, 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы (130 отечественных и 91 иностранный источник), 3 приложений. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 16 рисунками (4 рисунка в приложении).

ГЛАВА 1. ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология внебольничной пневмонии у детей раннего возраста

Внебольничная пневмония (ВП) у детей раннего возраста продолжает вызывать значительную заболеваемость, и в настоящее время остается одной из наиболее распространенных серьезных инфекций детского возраста [114, 200].

Ежегодная глобальная заболеваемость ВП составляет около 0,22 случая на ребенка в год или 155 миллионов новых случаев в год в мире, из которых 10–17% требуют госпитализации [164, 213]. Заболеваемость ВП среди детей до 15 лет более чем в 2 раза превышает заболеваемость среди населения в целом [124]. Приводятся данные, что среднемноголетний (с 2006 г. по 2019 г.) показатель заболеваемости ВП у детей двукратно превышал таковой среди взрослых ($883,75 \pm 100,03\text{‰}$) [109].

Уровень заболеваемости ВП среди детей выше в возрасте до 5 лет, чем в других возрастных группах [73, 83, 119]. По результатам исследования Е.М. Грязевой и соавт. (2020) доля детей дошкольного возраста в статистике заболеваемости ВП составляет 69,5% [29]. По данным Е.Ж. Roh et al. (2022) пациенты с диагнозом ВП были в возрасте от 1 до 3 лет (30,3%), за ними следовали дети в возрасте от 7 до 11 лет (27,5%), от 4 до 6 лет (20,5%), в возрасте до 12 месяцев (14,3%) и старше 12 лет (75,7%). Результаты показали, что дети раннего возраста составляют большую группу по заболеваемости ВП [133].

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека заболеваемость ВП среди детского населения Российской Федерации в 2021 г. составила 511,06 на 100 тыс. населения по сравнению с 2020 г. – 491,6 на 100 тыс. Наибольшая заболеваемость ВП регистрировалась у детей 1–2 лет (1 337,49 на 100 тыс. населения данного возраста) [81, 82]. За 7 лет (2013–2019 гг.) регистрации ВП в отчетных формах Роспотребнадзора заболеваемость выросла среди детского населения в 1,3 раза (с

530,6 в 2013 г. до 737,3 в 2019 г. на 100 тыс. населения) [128]. В структуре общей заболеваемости болезней органов дыхания ВП занимает 1-е место среди детского населения [66].

Анализ заболеваемости ВП на различных территориях Российской Федерации (РФ) свидетельствует о неблагоприятной эпидемической обстановке. Каждый регион РФ имеет особенности в проявлениях заболеваемости ВП. В Амурской области среди детей одной из детских поликлиник повысился уровень заболеваемости с 605 в 2019 г. до 2365 в 2020 г. на 100 тыс. детского населения. Отмечается превышение общероссийских показателей в 2019 году в 2,6 раза (2365,2 на 100 тыс. населения) [125]. В Хабаровском крае уровень заболеваемости детей за 2021 составил 129,1 на 100 тыс. населения [3]. Среднегодовалый (2016–2020 гг.) уровень заболеваемости ВП детского населения в возрасте до 17 лет в отдельных административных территориях Ханты-Мансийского автономного округа колебался от $821,4 \pm 87,2$ (на 100 тыс.) и до $1983,2 \pm 69,2$ (на 100 тыс.) и превышал таковой показатель для детского населения РФ в 1,7 раза [34]. В Ульяновской области с 2016 по 2020 гг. уровень заболеваемости ВП вырос в 1,5 раза у детей 3–6 лет [11]. На территории Нижегородской области по среднегодовым (с 2010–2019 гг.) данным заболеваемость детей в возрасте 1–2 года является максимальной – $1739,60\text{‰}$ (станд. отклонение 192,62). Многолетняя динамика заболеваемости ВП имеет достоверно выраженную тенденцию к росту заболеваемости (+5%) [101]. На территории Чувашской Республики среднегодовалый (2015–2020 гг.) показатель заболеваемости ВП детей 0–17 лет составил $691,30 / 0000$. Анализ структуры заболевших показал, что на долю детей в возрасте от 0 до 14 лет приходится 41%. В возрасте 1–2 года – 13%, и дети первого года жизни – 10% [78]. В Воронежской области за период 2016–2020 гг. наблюдалась выраженная тенденция к снижению заболеваемости ВП: среднегодовалый темп убыли у детей до 1 года составил 11,60%, от 1 до 2 лет – 13,68, от 3 до 6 лет – 12,95% [39]. В Республике Дагестан среди детей в возрасте от 6 мес до 1 года ВП выявлена у 599,9 на 100 тыс. адаптированных. Анализ младенческой смертности показал снижение ее уровня с 0,5‰ в 2016 г. до 0,2‰

2020 г. [5]. Данные исследований подтверждают, что эпидемиология ВП на территории РФ неоднозначна. Существуют регионы с низким уровнем заболеваемости (Карачаево-Черкесская Республика), в других регионах ситуация не столь благополучна (Северо-Кавказские регионы: Чеченская Республика, Республика Дагестан, Республика Ингушетия).

Показатель заболеваемости ВП в зарубежных странах также варьируется. В Европе и Северной Америке уровень заболеваемости ВП среди детей в возрасте до 5 лет составляет 34–40 на 1000 человек, в Китае 65,8 на 1000 человек [175]. В Китае ежегодно регистрируется 21,1 миллиона новых случаев ВП у детей в возрасте до 5 лет [129, 138]. По данным китайских исследователей общий уровень заболеваемости ВП составил у детей младше 5 лет 2,62 (95% ДИ: 2,57–2,66) на 1000 человек [174]. По данным W. Zhao et al. (2019) с диагнозом пневмококковая пневмония большинство (90,9%) пациентов были дети младше 5 лет [160]. В Боливии распространенность ВП была самой высокой среди детей в возрасте до 2 лет (71%) [155]. Общая заболеваемость ВП в Испании увеличилась со 126 случаев на 100 000 детей в 2016 году до 131 случая на 100 000 детей в 2019 году ($p < 0,001$). За весь период заболеваемость была самой высокой среди детей в возрасте до 2 лет (508 случаев на 100 000 детей), снижаясь с увеличением возраста [203].

После введения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (PCV13) была продемонстрирована ее эффективность в снижении заболеваемости пневмонией у детей (в Австралии, Канаде, Англии, Южной Африке, США, России и др.). Результаты общенационального исследования госпитализированных пациентов с ВП в Швеции до и после введения пневмококковой конъюгированной вакцины показали, что заболеваемость ВП у детей снизилась с 58% до 51% [208]. Отмечено сокращение госпитализаций на 36% и 20% у детей в возрасте до 2, 2–4 лет соответственно; эти результаты согласуются с данными других исследований [158, 172, 173]. Несмотря на применение пневмококковых конъюгированных вакцин отмечается низкий уровень снижения заболеваемости ВП, так как текущие показатели охвата вакцинацией относительно низкие [174, 178].

По данным российских исследований в условиях реализации массовой вакцинации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в многолетней динамике заболеваемости пневмониями наметилась средневывраженная тенденция к снижению со среднегодовым темпом убыли 1,65% [93, 117]. Авторы отмечают, что проведение специфической профилактики пневмококковой инфекции у детей первых четырех лет жизни, согласно календарю прививок, эффективно снижает заболеваемость ВП (на 87%) [2].

В дополнение к показателям заболеваемости следует также учитывать показатели госпитализации и смертности. По данным отечественных исследований среди госпитализированных детей с ВП максимальный удельный вес отмечен в возрастной группе детей 1–2 года (37%) [34].

Авторы сообщают, что детям раннего возраста с ВП в 95,4% случаях потребовалась госпитализация [133]. Среди детей младше 18 лет, включенных в исследование *Etiology of Pneumonia in the Community (EPIC)*, 70% случаев госпитализации с пневмонией произошли среди детей младше 5 лет [180]. В США ВП – одна из наиболее распространенных причин госпитализации, при которой ежегодно госпитализируется около 124 000 детей (ежегодная частота 15,7–22,5 госпитализаций на 100 000 детей) [179]. Заболеваемость была самой высокой у детей в возрасте до 2 лет (62,2 на 10 000 детей), снизилась у детей в возрасте от 2 до 4 лет (23,8 на 10 000) и далее снижалась с увеличением возраста [179, 180]. Ряд авторов указывает, что примерно 25% пациентов с ВП нуждаются в госпитализации, и 10% из этих госпитализированных пациентов нуждаются в лечении в отделении интенсивной терапии [174].

В последние годы смертность от пневмонии снизилась как в развивающихся, так и в развитых странах в результате улучшения социально-экономического положения, совершенствования стратегий лечения (противовирусного и антибактериального лечения), а также эффекта вакцинации в качестве профилактического средства [171, 189, 220]. Несмотря на эти меры ВП по-прежнему остается наиболее важной причиной детской смертности. Согласно статистике, около 1 миллиона детей во всем мире ежегодно умирают от пневмонии,

что составляет около 15% от общего числа детских смертей в возрасте до 5 лет [145, 160, 185].

По оценкам 7–13% случаев ВП могут прогрессировать до тяжелых случаев и являться причиной > 75% смертей среди детей в возрасте до двух лет [138, 213, 218]. Большинство смертей от пневмонии приходится на страны с низким и средним уровнем дохода, особенно в странах Африки к югу от Сахары и Южной Азии [144, 213]. В Индонезии ВП стала причиной 15% детских смертей и второй по значимости причиной смерти среди детей в возрасте до 5 лет в 2019 году [153, 161]. В Казахстане пневмонии занимают первое место среди причин детской смертности от инфекционных заболеваний [108]. Показатель смертности от ВП в 2020 г. в среднем по РФ составил для детей до 17 лет – 0,30 на 100 тыс. населения (90 случаев) [82].

Результаты исследований заболеваемости детей с учетом гендерной принадлежности не выявили существенной разницы. В ряде научных публикаций сообщается, что среди заболевших ВП мальчики составляют более 50% [125, 194]. В исследовании J. de-Miguel-Díez et al. (2022) также сообщается, что доля мальчиков составила 53%. В разбивке по возрастным группам на самых маленьких детей (младше 2 лет) приходилось 37% госпитализаций (39% для мальчиков против 35% для девочек) [203]. По данным исследования P. Naucner et al. (2019) заболеваемость у детей в возрасте до 2 лет была выше среди мальчиков по сравнению с девочками [208]. Аналогичные данные сообщили A.D. Wiese et al. (2016): показатели госпитализации с пневмонией у мальчиков были выше, чем у девочек, но только для детей младше 2 лет [142]. Согласно результатам исследований для всех возрастных групп, заболеваемость была выше у мальчиков, чем у девочек. В целом, коэффициент заболеваемости с поправкой на возраст составил 1,05 (95% ДИ 1,03–1,07) для мальчиков по сравнению с девочками [203].

Установлено, что климатогеографические факторы влияют на эпидемиологию ВП. Климатические и экологические условия проживания детей формируют дополнительные эпидемические риски [68, 129]. Эпидемиологическими исследованиями выявлены особенности

распространенности легочных заболеваний в условиях севера [56], промышленного города [94, 177], индустриального центра [95, 156]. Показатели заболеваемости демонстрируют, что у городских детей распространенность ВП выше по сравнению с детьми, проживающими в сельской местности [80, 101].

Замечено, что различные метеорологические факторы коррелируют с заболеваемостью пневмонией [210]. Предполагается, что сезонность заболеваний обусловлена изменениями условий окружающей среды (уменьшение воздействия ультрафиолетового излучения, снижение температуры и другие погодные изменения), которые могут быть связаны с прямым воздействием на выживаемость патогенов или иммунной функции организма ребенка посредством изменения метаболизма [167].

Что касается сезонного распределения ВП, заболеваемость ВП по данным исследований была намного выше в зимний период [109, 134]. Учитывая, что сезонный климат сильно различается в регионах мира, этот вывод не может быть обобщен для всех стран. Сезонные закономерности циркуляции респираторных вирусов варьируется от региона к региону по всему миру и демонстрирует сезонные колебания в разных частях мира, что влияет на распространенность и заболеваемость ВП во всем мире [38, 78, 180]. В работах отечественных авторов отмечено, что высокие показатели заболеваемости наблюдались с октября и более выраженный уровень заболеваемости приходится на зимние месяцы [3, 11, 128]. В некоторых работах отмечается, что наибольшее количество пациентов с ВП пришлось на четвертый квартал (34,6%). В остальные периоды заболеваемость распределена почти равномерно в пределах 22% [111]. Таким образом, погодно-климатические факторы обуславливают особенности эпидемического процесса ВП у детей [127].

Эпидемиология детской пневмонии широко варьируется в разных регионах мира в зависимости от распространенности факторов риска и возбудителей [52, 104, 170].

1.2. Этиология внебольничной пневмонии

Знание этиологии ВП имеет решающее значение для планирования лечебных и профилактических мероприятий. Этиологическими факторами ВП являются различные вирусные и бактериальные возбудители, грибковая этиология, как правило, встречается редко [126, 187, 196]. Этиологическими вариантами пневмонии могут быть одновременное присутствие вирусных и бактериальных патогенов [139, 200]. Этиология пневмонии изменчива и меняется в зависимости от возраста, тяжести заболевания, места проживания [30, 155, 165]. Клинически у большинства пациентов детского возраста с ВП трудно отличить вирусную инфекцию от бактериальной. Следует отметить, что крайне важно идентифицировать возбудителей, поскольку несвоевременная и неадекватная противомикробная терапия может привести к плохим результатам.

Микробиологическими методами для изучения этиологии ВП являются посев, полимеразная цепная реакция (ПЦР), прямая иммунофлуоресценция, тесты на антигены и серологические исследования [99]. Обычные микробиологические исследования могут выявить этиологию только у ограниченного числа пациентов. ПЦР-тестирование в значительной степени заменило культуральные и серологические методы исследования этиологии ВП [130].

ВП у детей в основном считалась бактериальным процессом, по данным исследований в 15–25% случаев вероятна бактериальная этиология [213]. Согласно результатам исследований, наиболее распространенными микроорганизмами, вызывающими ВП, являются *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) и другие бактерии, такие как *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) [86, 191]. Представленные данные показывают, что патогенами были в основном грамотрицательные бактерии [187]. В некоторых работах отмечается, что в первую пятерку обнаруженных бактерий вошли *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, золотистый стафилококк, кишечная палочка и *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) [187]. По данным других исследований, распространенными изолятами были *M. catarrhalis* (55,7%), *S. pneumoniae* (45,0%)

и *H. influenzae* (43,0%) [216]. В некоторых работах сообщается, что у 7% детей диагностирована *S. pneumoniae* [84].

Результаты многих исследований подтверждают, что наиболее частой причиной ВП является *S. pneumoniae* [98, 118]. Ряд авторов указывает, что большинство случаев тяжелой пневмонии были вызваны *S. pyogenes* [160, 213]. Исследователи обращают внимание, что внедрение вакцинации против *H. influenzae* типа b (Hib) и *S. pneumoniae* изменило распределение патогенов при тяжелой детской пневмонии [213, 216].

Анализ 170 историй болезни детей с ВП показал, что в этиологической структуре ВП 59,41% случаев (n=101) составляют типичные пневмонии, 40,58% случаев (n=69) относятся к атипичным (микоплазменным) пневмониям. Разные возрастные группы имеют разную восприимчивость к патогенам. Типичная пневмония чаще встречается у детей раннего возраста (35,14% случаев) ($p = 0,03$) [9, 75].

И.Д. Абулфатли и соавт. (2021) сообщили, что у госпитализированных детей с диагнозом ВП установлена этиология заболевания в 51 случае (24,2%): *M. pneumoniae* (40), *S. pneumoniae* (4), *K. pneumoniae* (1), *S. pyogenes* (1), грипп (2), РС-вирус (1), аденовирус (1) [130]. По данным исследования Г.В. Жидковой и соавт. (2020) в этиологии развития пневмонии у детей ведущую роль занимает пневмококк – 35%, на втором месте стрептококк – 25%, третье место занимает стафилококк – 20%, гемофильная палочка – 10%, вирус – 5% и другие возбудители – 5% [37].

По результатам исследований совместное воздействие бактерий, особенно *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и *H. influenzae* часто наблюдается у детей с ВП [152, 159]. В исследованиях отмечается, что более четверти детей имели два вида бактериальных патогенов, а еще у четверти пациентов было три бактериальных патогена в носоглотке [216]. Смешанная инфекция как причина ВП варьируется от 23,7% в Азии до 33,8% в Европе [176]. Е. Otheo et al. (2022) выявили, что основными этиологическими агентами ВП у госпитализированных детей в Испании являются

смешанные инфекции, которые включали двойные бактериальные инфекции (*S. pneumoniae* с *M. pneumoniae*) [217].

Сезонность заболеваемости ВП в периоды распространенности острых респираторных вирусных инфекций и гриппа влияют на этиологическую структуру ВП, повышается риск инфекции, вызванной стафилококками [7, 197]. В некоторых работах отмечается, что у дошкольников возбудителями ВП чаще были вирусы пара гриппа (40%) и *S. pneumoniae* (30%) [124].

Известно, что вирусы могут вызывать пневмонию либо напрямую, либо делая организм ребенка более восприимчивым к бактериальной инфекции [162]. Высокочувствительная молекулярная диагностика вирусных респираторных патогенов повысила осведомленность о влиянии вирусов как причины ВП. Очевидно, что вирусы играют важную роль в большинстве случаев ВП у детей. По сообщениям, частота вирусной этиологии ВП составляет 34–82% случаев [141, 202].

По данным проспективного популяционного исследования «Этиология пневмонии в сообществе» (EPIC), в котором наблюдалось более чем 2300 госпитализированных детей с ВП в США, вирусы были выявлены более чем у 70% детей, в то время как бактерии были выявлены только у 15% детей [149]. Авторы отмечают, что хотя молекулярная диагностика помогла подчеркнуть важную роль, которую респираторные вирусы играют в этиологии ВП, бактериальная диагностика остается неоптимальной, и это может влиять на результаты выявления патогенных микроорганизмов.

По данным исследований частота вирусной инфекции у детей, госпитализированных с ВП, значительно выше среди детей младше 2 лет, чем у детей в возрасте от 2 до 4 лет [163]. Авторы часто отмечали, что респираторные вирусы были наиболее распространенным возбудителем ВП в возрасте до 3 лет [116, 133]. K. Ji et al. (2021) сообщили, что методом мультиплексной ПЦР у госпитализированных детей с ВП в возрасте до 14 лет вирусная этиология была обнаружена с наибольшей частотой, что согласуется с другими исследованиями

[215]. Респираторные вирусы также обнаруживаются в верхних дыхательных путях здоровых детей, но с меньшей частотой по сравнению со случаями ВП [213].

Выявляемыми респираторными вирусами у детей являются аденовирусы, метапневмовирус человека, риновирусы человека, вирусы гриппа, вирусы парагриппа и респираторно-синцитиальный вирус [147, 202, 212].

Роль вирусов острых респираторных заболеваний в патогенезе пневмоний обсуждается давно. Было подтверждено, что респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является хорошо известной причиной клинически и рентгенологически определяемой пневмонии, причем он наиболее часто обнаруживается у детей раннего возраста с ВП [106, 141]. Предполагается, что РСВ является одним из основных возбудителей тяжелой пневмонии у маленьких детей. Авторы предполагают, что недостаточный иммунитет к вирусу играет свою роль в этиологии [187]. J.S. Ngocho et al. (2020) обнаружили, что у детей с РСВ вероятность развития пневмонии была в 8,4 раза выше, чем у здоровых детей (ОР=8,4, 95%; ДИ= 3,2–22,1) [216]. Y.Y. Lu et al. (2019) сообщили, что на долю РСВ пришлось 72,2% случаев ВП у детей [187]. По мнению исследователей, первичная респираторная инфекция, вызванная РСВ, увеличивает риск вторичной бактериальной пневмонии [22].

Ряд авторов указывает, что респираторные вирусы были наиболее частой причиной пневмонии (66%) у детей с этиологическим диагнозом ВП, причем РСВ, риновирус и метапневмовирус были наиболее распространенными [149]. M. Mathisen et al. (2021) сообщили, что у детей в возрасте от 2 до 35 месяцев с тяжелой пневмонией с помощью метода ПЦР-анализа обнаружили, что наиболее распространенными были риновирус и РСВ, выявленные в 52,1% и 49% случаях соответственно, за ними следовали аденовирус (AdV) (10,6%), метапневмовирус человека (9,7%), вирус парагриппа 3 типа (8,4%) и энтеровирус (7,7%) [214].

Метапневмовирус поражает людей всех возрастных групп, но в основном им болеют дети до 5 лет. Особенно тяжело заболевание протекает у детей до 3 лет и детей с иммунодефицитом [10, 69, 181].

Разработка мультиплексных ПЦР-анализов в реальном времени позволила одновременно выявлять широкий спектр не только вирусных, но и атипичных бактериальных патогенов [118]. Следует отметить, что этиологическая значимость внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм, легионелл) в последнее десятилетие существенно возросла – до 25–40% случаев [18]. З.В. Нестеренко и соавт. (2021) сообщили, что в 71,5% случаев пневмония была вызвана атипичными возбудителями: микоплазменная этиология пневмонии установлена в 28,6% случаев, хламидийная — 14,2%, сочетанная микоплазменно-хламидийная — у 28,6%, ВЭБ — 14,3% [13].

Обращает на себя внимание увеличение пациентов с ВП, вызванными атипичными возбудителями. *M. pneumoniae* была наиболее распространенной среди атипичных бактерий (3,7%). По данным исследований *M. pneumoniae* был частым возбудителем ВП у детей, составляя от 20% до 40% случаев [84, 198, 217, 221]. В других исследованиях распространенность *M. pneumoniae* колебалась от 1% до 38% [141]. По данным многоцентрового исследования EPIC среди госпитализированных детей с диагнозом ВП *M. pneumoniae* был выявлен у 8% детей в основном старше 5 лет [190]. Разнородные результаты могут зависеть от географических различий и метода, используемого для диагностики [164]. Частота обнаружения *M. pneumoniae* увеличивается с возрастом, с 4,7% у детей 5 месяцев – 4 лет до 30,0% у детей 5–17 лет [130]. Z.V. Rueda et al. (2022) также отметили, что доля случаев *M. pneumoniae* увеличивается с возрастом [164]. Результаты исследований указывают на значительную роль *M. pneumoniae* среди детей старшего возраста. Было замечено, что *M. pneumoniae* была наиболее частым этиологическим агентом, обнаруживаемым в качестве единственного возбудителя ВП [217].

В дополнение к ежегодным эпидемиям респираторных вирусов в современных условиях важно обращать внимание в отношении новых появляющихся вирусов (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома – SARS-CoV), которые могут привести к тяжелым заболеваниям, включая пневмонию [3, 41]. В период пандемии COVID-19 особенно важно

разграничить вирус-ассоциированные повреждения легких (вирусную пневмонию) и бактериальные пневмонии [41].

Совместное заражение бактериями и вирусами также распространено (30–41%) в этиологии пневмонии, что непосредственно влияет на выбор антибактериальной терапии [14, 28]. Приводятся данные о вирусно-бактериальном или микоплазменно-вирусном характере ВП [20, 79, 103]. В проспективном когортном исследовании, проведенном Z.V. Rueda et al. (2022), установлено, что у госпитализированных детей с рентгенологически подтвержденной ВП один микроорганизм был выявлен у 84% детей и у 61% ВП была смешанной этиологии [164]. По данным исследований бактериально–вирусные коинфекции были обнаружены у 7% пациентов [149]. В других исследованиях сообщается, что обнаружение двух или более патогенов наблюдалось более чем в 50% случаев пневмонии [214].

Результаты исследования E. Otheo et al. (2022) показали, что один возбудитель был выявлен у 52,9%: патогенные вирусы (59,2%), атипичные бактерии, в основном микоплазменная пневмония (32,1%) и типичные бактерии (15,3%). Консолидация наблюдалась у 64,5% пациентов с вирусной ВП, у 88,1% с ВП [217].

Е.А. Козырев и соавт. (2022) по результатам своего исследования выявили, что при первичной пневмонии основными этиопатогенами являлись *S. pneumoniae* (40%) и *H. influenzae* типа b (40%), при септической – *N. meningitidis* (36%) и *S. pneumoniae* (29%), при аспирационной – комменсалы носо- и ротоглотки (*S. salivarius*), при ВАП – представители нозокомиальной флоры (*S. aureus* и коагулазоотрицательные стафилококки) [53].

Анализ национального надзора за респираторными возбудителями ВП у детей и подростков показал, что *M. pneumoniae* выявлялась в 41,3% случаев, респираторные вирусы показали уровень 65,7%, а риновирус был наиболее распространенным вирусом (30,5%). *S. aureus* выделен в 12,8% случаях, *S. pneumoniae* – 9% и *H. influenzae* – 2%. Доля совместного выявления составила 49,2% случаев [133]. В исследовании Y.Y. Lu et al. (2019) было обнаружено, что

доля смешанных инфекций у детей с тяжелой формой ВП достигла 45,3%. Большое количество смешанных инфекций значительно увеличило сложность определения патогена и выбора клинического препарата у детей с тяжелой ВП, что затрудняло лечение [187].

Раннее и точное выявление возбудителя заболевания, адекватный подбор антибиотиков являются ключом к лечению ВП у детей. Результаты изучения этиологии ВП могут быть применены для улучшения этиологической диагностики, что позволит проводить целенаправленное лечение, ведущее к снижению заболеваемости и смертности среди детей раннего возраста.

1.3. Иммунопатологические изменения при внебольничной пневмонии у детей

Клиническое течение ВП определяется воспалительными реакциями, вызванными возбудителем. Местные воспалительные реакции при ВП остаются недостаточно выясненными, особенно у пациентов детского возраста. Изучение местных и системных цитокиновых ответов у детей с ВП может улучшить понимание защиты пациента с целью предоставления прогностических инструментов для клиницистов или выявления потенциальных терапевтических целей.

На развитие воспалительного процесса при пневмониях влияет состояние защитных механизмов дыхательных путей, изменения локального и системного иммунитета, иммунопатологические реакции организма в целом [20, 148]. Нарушения в иммунитете зависят от длительности течения пневмонии, тяжести предшествующих ей заболеваний, возраста ребенка, что в свою очередь оказывает влияние на характер воспалительного процесса в легких [75, 119, 140].

С.Д. Боконбаева и соавт. (2021) отметили: «В генезе развития острых пневмоний у детей первого года жизни наблюдается неадекватность иммунного ответа в виде депрессии клеточного и дисфункции гуморального звеньев

иммунитета, характерного для системных воспалительных процессов, что и обуславливает тяжесть клинического течения и исход заболевания» [8].

Регуляция воспалительного ответа при пневмонии зависит от сложных взаимодействий между иммунными клетками и про- и противовоспалительными цитокинами. Исследования в основном сосредоточены на хорошо известных цитокинах врожденного иммунного ответа, включая интерлейкин (IL)-6, IL-10, IL-8, IL-1 β и фактор некроза опухоли (TNF)- α . IL-17A и IL-22, принадлежащие к подмножеству Т-хелперов 17, также вовлечены в развитие ВП [90, 186].

Ряд исследований показали, что разные цитокиновые профили могут быть связаны с различными возбудителями ВП у взрослых и тяжестью заболевания [63, 150]. Однако, редко сообщалось о цитокиновом статусе у детей с ВП. В последние годы возрастает интерес к изучению цитокинового статуса ребенка [75]. Ряд исследований свидетельствует о том, что провоспалительные цитокины регулируют тяжесть и продолжительность воспалительного процесса [121, 148]. Наличие дисбаланса в содержании цитокинов может служить информативным показателем в прогнозировании течения ВП [48].

Цитокины представляют собой группу малых сигнальных молекул, секретируемых активированными лимфоцитами, макрофагами и некоторыми другими клетками, обеспечивающих важнейшие функции в защите человека от бактериальных или вирусных инфекций. Имеются данные, указывающие на то, что цитокины, такие как IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и интерферон (IFN)- γ , тесно связаны с развитием пневмонии и тяжестью заболевания [44, 105]. Клиническая картина и особенности течения инфекционных заболеваний зависят от уровней продукции про- и противовоспалительных цитокинов, их влияния на иммунорегуляторные и эффекторные иммунные механизмы [75, 85, 159]. Следует отметить, что концентрация цитокинов в крови отражает текущее состояние иммунной системы. В связи с этим изучение возможности определения уровня провоспалительных цитокинов имеет большое практическое значение для оценки прогноза ВП у детей.

Установлено, что в иммунологических показателях у детей, больных ВП и по сравнению со здоровыми детьми отмечается существенная разница в показателях иммунной системы [25]. Ф.М. Шамсиев и соавт. (2020) выявили, что у больных с ВП отмечается более выраженный иммунодефицит, проявляющийся снижением иммунологической реактивности, снижением клеточного и гуморального звена, и повышением интерлейкинового статуса, что требует коррекции звеньев иммунитета [87]. Результаты исследований указывают, что при ВП у детей отмечается дисбаланс цитокинового статуса и повышение С-реактивного белка, являющегося информативным показателем в диагностике заболевания [107].

Выявлено, что у детей с неосложненной ВП индуцирование иммунокомпетентных клеток крови приводит к увеличению секреции цитокинов «первого поколения» – IL-1, TNF α и IFN γ , при осложненном течении заболевания превалирует выработка цитокинов «второго поколения» – VEGF, MPC-1 и IL-17. Полученные данные свидетельствуют об участии данных цитокинов в патогенезе воспаления и течения ВП у детей [55]. Выявленные статистически значимые изменения уровня цитокинов в группе часто болеющих детей с ВП свидетельствуют о снижении иммунологической резистентности [44].

Анализ уровня провоспалительных цитокинов при ВП у детей показал повышение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче у детей с ВП в зависимости от тяжести течения [193]. В исследованиях доказано, что среди всех цитокинов огромный интерес представляет уровень цитокина IL-6, который достоверно повышался у детей с тяжелой ВП [123]. Степень тяжести ВП коррелирует с уровнем титра цитокинов (IL-6, TNF), что следует использовать как критерий диагностики тяжести и определения тактики лечебных мероприятий [33]. Концентрации в плазме некоторых цитокинов, обладающих как провоспалительным, так и противовоспалительным действием, были выше у детей с тяжелой ВП. В частности, GM-CSF и IL-6 могли предоставить дополнительную информацию о тяжести инфекции [151].

Было выявлено повышение уровней цитокинов у детей, больных пневмонией, как в острый период, так и в период реконвалесценции по сравнению

со здоровыми детьми: 6-кратное превышение уровня IL-6 ($p < 0,05$), IFN γ превышен в 4 раза ($p < 0,05$), IL-10 был в 2 раза выше ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводу, что для оценки степени выраженности иммунологических нарушений необходимо учитывать количественные показатели уровней данных сывороточных цитокинов в динамике болезни [57].

В исследовании X.F. Xu et al. (2016) представлены результаты оценки уровня цитокинов в сыворотке, с целью изучения их роли в патогенезе острой *M. pneumoniae* у детей. Исследование показало, что цитокины могут быть вовлечены в патогенез, специфический цитокиновый паттерн с умеренно повышенным уровнем IL-6, IL-10 и IFN γ свидетельствует о более высоком прогнозе пневмонии, вызванной *M. pneumoniae* [201].

Уровни фрагментов pro-ADM и IL-1 β в сыворотке могут предложить дополнительную стратификацию тяжести у детей с ВП. Кроме того, они могут быть полезны для прогнозирования развития осложнений, потребности в госпитализации в отделение интенсивной терапии и интервенционных процедур [199].

Снижение IgA и повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови свидетельствуют об иммунокомпрометивности организма и могут служить критериями ранней иммунодиагностики ВП у часто болеющих детей [49].

По данным ряда авторов [75, 91, 113], при поступлении в стационар у наблюдаемых ими детей с тяжелой пневмонией регистрировались выраженные сдвиги показателей иммунологической реактивности. Так, отмечалось уменьшение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, относительного и абсолютного количества CD8-лимфоцитов, повышение относительного количества CD4-лимфоцитов в крови, снижение уровней IgG и IgA, небольшое повышение уровня IgM и повышение концентрации ЦИК в сыворотке. Повышение показателей фагоцитоза, IgG, IgM и ЦИК говорит об определенном дисбалансе иммунной системы у детей с ВП. Нарушения

иммунитета следует учитывать в развитии осложнений, отсутствии или снижении эффективности базисной антибактериальной терапии [94].

С.Н. Зайнабитдинова и соавт. (2022) сообщили: «При ВП затяжного течения у детей наблюдалось значимое снижение относительного количества числа CD3⁺-лимфоцитов (45,4±0,9%) и CD4⁺-лимфоцитов (29,1±0,8%) по сравнению с показателями условно здоровых детей (57,5±1,3%). Отмечено также снижение CD8⁺-лимфоцитов до 16,4±0,6% (у здоровых детей 18,5±1,1%; $p < 0,01$) с достоверным повышением относительного количества CD20⁺-лимфоцитов до 29,7±0,6% (у здоровых детей 17,4±1,2%). Изменения гуморального звена иммунитета характеризовались выраженным снижением уровней IgA и IgM в сыворотке крови, что составило 46±2,6 и 91,3±3,2 мг% соответственно, по сравнению с показателями практически здоровых детей (76,5±3,1 и 112,5 ±3,7 мг%; $p < 0,01$)». Авторы пришли к выводу, что при ВП затяжного течения обнаруживаются ухудшение иммунных механизмов, сопровождающиеся нарушениями продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что определяет течение заболевания [40].

Как показали исследования, у детей раннего возраста с внебольничной пневмококковой пневмонией отмечается выраженная иммуносупрессия в виде снижения показателей CD3 (Т-лимфоцитов), CD4 (Т-хелперов) и CD8 (Т-цитотоксических лимфоцитов). Уровень иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 был ниже в 1,1 раза по отношению к показателям контрольной группы детей. По мнению авторов, данное состояние следует учитывать при выборе медикаментозного лечения данных пациентов [74].

Ш.А. Латипова и соавт. (2019) сообщили: «У часто болеющих детей при ВП иммунологические сдвиги характеризуются снижением CD3, CD4, CD8, LNK16, ФАН, IgA, увеличением CD19, IgM, IgG, ЦИК, которые частично сохраняются и в периоде ремиссии. Снижение IgA и повышение концентрации ЦИК в сыворотке крови свидетельствуют об иммунокомпromетивности организма и могут служить как критериями ранней иммунодиагностики ВП» [69].

Многочисленными исследованиями показано, что способность организма ребенка противостоять возбудителям на первых этапах развития инфекционного процесса определяется активностью неспецифических гуморальных факторов защиты – опсонинов, к семейству которых относят IgG, С3-компонент комплемента, фибронектин и С-реактивный протеин [75, 103]. Эффект опсонизации зависит от Fc-фрагмента IgG, который, соединяясь с гомологичным рецептором на плазматической мембране нейтрофила, активирует фагоцит. Поглощению всегда предшествует сорбция объекта фагоцитоза на поверхности фагоцита, обеспечиваемая рецепцией производных комплемента. IgG-опсонизация не всегда инициирует развитие фагоцитарной реакции. Взаимное потенцирование IgG и С3-компонента комплемента выражается не только в увеличении количества поглощенных частиц, но и в одновременном возрастании скорости фагоцитарной реакции [77, 110]. Иммуноглобулины других классов (IgA, IgM) практически лишены опсонических свойств. Таким образом, эффект опсонизации зависит от наличия в сыворотке крови достаточного количества IgG и компонентов системы комплемента на поверхности бактерий; особенно эффективно сочетание IgG-С3, выступающее как наиболее важный опсонин в нормальных и иммунных сыворотках. Нарушение опсонической функции наблюдается при ряде патологических состояний: у больных с острыми и хроническими инфекциями опсоническая активность сыворотки ниже нормальных величин [27, 46]. Особенно неблагоприятны ситуации, когда недостаток опсонинов сочетается с патологией фагоцитов [47]. Наличие рецепторов к Fc-фрагменту IgG тесно связано с механизмами стимуляции нейтрофила и отражает не только морфологическую зрелость клеток, но и их функциональную активность [58]. К числу важнейших функций рецепторов к Fc-фрагменту IgG относится обеспечение взаимодействия между нейтрофилом (фагоцитом) и покрытыми IgG бактериальными антигенами, циркулирующими антителами, дальнейшая преципитация иммунных комплексов [71, 75]. Присоединение микробной клетки, окруженной в результате опсонизации IgG, к рецепторам,

расположенным на поверхности фагоцитирующей клетки, сопровождается молекулярными сдвигами в плазматической мембране нейтрофила, что приводит к активации нейтрофила, резкому увеличению потребления глюкозы по типу так называемого «респираторного взрыва» с образованием токсических для микроорганизмов производных активированного кислорода [58, 75].

На фоне выявленных нарушений иммунитета отмечается более длительная динамика купирования основных клинико-рентгенологических симптомов ВП [72].

Углубленное изучение иммунопатогенеза при инфекционных заболеваниях у детей раннего возраста и выявление взаимосвязи с генетическими маркерами позволят улучшить качество диагностики, прогноза течения болезни и его исхода, а также поможет обосновать и использовать рациональные методы иммунокоррекции в комплексной интенсивной терапии.

1.4. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей

Все дети с ВП получают антибактериальные препараты, действие которых направлено на наиболее распространенные патогенные микроорганизмы [88, 154, 213]. Выбор лечения антибиотиками (АБ) зависит от возраста ребенка, возможной этиологии, характера устойчивости к противомикробным препаратам, предыдущего лечения и от особенностей местной резистентности организма пациента [42, 89, 115]. Важными факторами, влияющими на выбор антибактериальной терапии, являются клинические, рентгенологические и микробиологические данные [100, 115, 122]. Эффективность лечения антибиотиками следует сопоставлять с точным и правильным диагностическим исследованием [120, 183]. Поскольку устойчивость к антибиотикам усложняет клиническое ведение, клиницисты должны распознавать патогены и назначать адекватную антибиотикотерапию. Рациональный подбор антибиотика с учетом возбудителя при терапии ВП у детей является важнейшей задачей, решение

которой позволит эффективно лечить и предупреждать нежелательные осложнения [12, 124]. Лечение антибиотиками у детей с ВП должно быть индивидуальным [59, 195].

В исследованиях дискутируется польза антибиотиков у пациентов с вероятной вирусной ВП [168]. В 2011 году руководство Британского торакального общества по ведению ВП у детей рекомендовало применение бета-лактамов антибиотиков всем детям с диагнозом пневмония, поскольку бактериальную пневмонию и вирусную пневмонию невозможно достоверно отличить друг от друга [217].

Согласно Российским клиническим рекомендациям, препаратом первого выбора у детей с ВП является амоксициллин [89]. В случае его неэффективности или если у ребенка имеются факторы риска наличия антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, стартовыми препаратами становятся защищенные аминопенициллины, а затем могут быть использованы цефалоспорины II–III поколения [21, 76]. В случаях тяжелого течения пневмонии эти препараты применяют в сочетании с макролидами [42, 62, 91, 97].

Согласно результатам исследований амоксициллин или ампициллин применяется в качестве терапии первой линии у большинства детей [45, 102, 205]. Представленные исследования показывают, что ВП, обусловленная *S. pneumoniae*, имеет низкий уровень резистентности к пенициллину и хинолону и относительно высокий уровень резистентности к некоторым цефалоспорином и макролидам [133].

По данным многих исследований основным антибактериальным препаратом для лечения ВП у детей с 3 месяцев до 5 лет был амоксициллин, который сохраняет высокую активность в отношении пневмококка [14]. В работах отмечается, что высокие дозы амоксициллина эффективны против пневмококков с низкой и средней чувствительностью к пенициллину, вызывающих ВП [86].

При тяжелой пневмонии у детей старше 1 месяца рекомендуется применять амоксициллин/клавуланат [26, 70]. S. Albuhairet et al. (2021) сообщили, что дети младшей возрастной группы (1–3 месяца) и пациенты с тяжелой пневмонией чаще

получали цефалоспорины широкого спектра действия. Возрастная группа от 4 месяцев до 5 лет получала амоксициллин/клавуланат [135].

По данным некоторых исследований цефотаксим был наиболее часто используемым препаратом и использовался в два раза чаще, чем второе по распространенности лекарство, азитромицин [174]. Авторы сообщили, что цефотаксим в основном применялся у детей в возрасте до 5 лет.

Цефтриаксон авторы рассматривают при лечении очень тяжелых случаев ВП. В определенных ситуациях, если *Staphylococcus aureus* или атипичные бактерии, являются потенциальными этиологическими агентами, то могут быть добавлены оксациллин или макролиды [192].

В связи со сложностью выявления возбудителя этиотропную терапию тяжелой ВП проводят с учетом наиболее вероятного возбудителя [66, 98]. Если стартовая терапия (β -лактамы защищенные пенициллины или цефалоспорины) у госпитализированных пациентов оказалась неэффективными, используются или добавляются макролиды в связи с возможностью атипичных возбудителей ВП [98].

Авторы отмечают, что при подозрении на атипичные патогены (например, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, коклюш) включали препараты макролидного ряда [18, 76]. Макролиды являются терапией первой линии для *M. pneumoniae*. Ряд авторов указывает, что большинство пациентов с инфекцией *M. pneumoniae* получали лечение кларитромицином [146]. В отечественной педиатрической практике рекомендуется также применение кларитромицина или джозамицина [50].

Лечение инфекций *M. pneumoniae* макролидными антибиотиками является спорным, в Кокрановском обзоре сделан вывод о том, что недостаточно доказательств для того, чтобы делать какие-либо конкретные выводы об эффективности антибиотиков при инфекциях *M. pneumoniae* у детей [169]. При амбулаторном лечении пациентов без сопутствующих заболеваний рекомендованы макролиды (азитромицин, кларитромицин) или доксициклин [65].

Поскольку не каждая инфекция, вызванная *M. pneumoniae*, требует соответствующего антимикробного лечения, и в случаях, когда невозможно

диагностировать этиологию ВП, вариант первой линии лечения этих пациентов включает группу пенициллинов: амоксициллин для тех, кто не госпитализирован, и водный пенициллин G или ампициллин для госпитализированных [137, 192].

Согласно современным рекомендациям по антибактериальной терапии тяжелой ВП, основными препаратами для лечения являются антипневмококковые цефалоспорины, макролиды, фторхинолоны, которые не обладают одновременно высокой антистафилококковой и антипневмококковой активностью, присущей цефтаролину [7]. Если у ребенка с ВП имеется сопутствующее заболевание или пациент недавно принимал антибиотики, пациентам с лекарственно-устойчивой *S. pneumoniae* рекомендуется назначать респираторный фторхинолон (моксифлоксацин, левофлоксацин), бета-лактам плюс макролид [98].

В амбулаторных условиях детям с диагнозом ВП антибактериальная терапия была назначена 57,6% случаях [17]. Для амбулаторного лечения ВП предпочтительным антибиотиком для детей старше 1 месяца остается амоксициллин [112, 131, 136].

По данным некоторых авторов схемы назначения антибиотиков госпитализированным детям с ВП включали антибиотики узкого спектра действия, такие как амоксициллин, ампициллин или пенициллин G в качестве начальной терапии неосложненной пневмонии [206]. По данным исследований, у детей, госпитализированных с неосложненной пневмонией, использование антибиотиков узкого спектра действия варьировалось от 10 до 50% случаев [135]. D.P. Moore et al. (2021) отметили, что терапия для госпитализированных детей с ВП должна охватывать нетипичные возбудители ВП – *H. influenzae* и *S. aureus* [209].

З.В. Нестеренко и соавт. (2021) сообщили, что в стационаре 79,3% больных получали цефалоспорины третьего поколения, из них в 83,3% случаев в сочетании с макролидами [17].

Анализ потребления антибактериальных препаратов при ВП у детей показал, что и в поликлинике, и в стационаре чаще использовались цефалоспорины (58,4 и 58,3%), макролиды (34,8 и 37,4%) и аминогликозиды (6,3 и 3,4%) [4].

Предпочтительна пероральная терапия, однако детям, нуждающимся в госпитализации в отделение интенсивной терапии, или тем, кому сложно переносить пероральные лекарства, следует применять парентеральные антибиотики [29, 42].

Чрезмерное использование антибиотиков широкого спектра действия по-прежнему вызывает озабоченность из-за их устойчивости к противомикробным препаратам [31, 60]. Воздействие антибиотиков на колонизацию резистентными бактериями является сложным и динамичным. Недостаточно высокие дозы могут способствовать селекции резистентных патогенов, и, хотя максимальный эффект на бактериальную нагрузку достигается на ранней стадии, резистентные изоляты появляются через 4–5 дней [157]. З.О. Урумбоева (2019) отметила, что у большинства больных 65,12% отмечалась резистентность воспалительного процесса в легких к традиционно применяемым на догоспитальном этапе антибиотикам, что, несомненно, удлиняло сроки лечения [43, 118].

Макролиды широко используются в амбулаторных условиях. Однако за последние 10 лет во всем мире появилась резистентная к макролидам *M. pneumoniae* [143]. Устойчивость к макролидам является растущей проблемой во всем мире. Исследование, проведенное в 6 центрах по всей территории США, выявило, что уровень резистентности к макролидам *M. pneumoniae* составил 13,2% [188]. Результаты многих исследований подтверждают, что применение азитромицина связано с развитием множественной лекарственной устойчивости [65].

Появляется все больше свидетельств того, что пациенты лучше справляются с комбинацией антибиотиков, а не фторхинолонов, что, возможно, связано с иммуномодуляцией [124]. Результаты исследования E.J. Roh et al. (2022) показали высокие показатели резистентности к цефалоспорином и макролидам второго поколения и низкие показатели резистентности к цефалоспорином, пенициллинам и хинолонам третьего поколения [133], что аналогично тому, что сообщалось в других исследованиях [134].

Рациональное использование антибиотиков требует уменьшения воздействия антибиотиков за счет более целенаправленного их использования и сокращения продолжительности курсов антибиотиков [61, 182]. В частности, в отношении пневмонии недавнее исследование показало, что каждый дополнительный день антибиотикотерапии был связан с 5% увеличением числа побочных эффектов, о которых сообщали пациенты [166].

Рекомендации относительно длительности антибактериальной терапии в значительной степени разнятся из-за отсутствия достоверных данных об оптимальном лечении ВП с учетом этиологии заболевания, его тяжести и особенностей ребенка. В современных методах лечения неосложненной ВП обычно используются курсы антибиотиков продолжительностью от 7 до 10 дней, хотя в настоящее время проводится оценка безопасности и эффективности более коротких курсов антибиотиков [66].

Имеющиеся данные подтверждают, что короткий курс антибиотиков, примерно 5 дней, может быть эффективным и привести к результатам, существенно не отличающимся от результатов, полученных при длительном курсе антибиотикотерапии, по крайней мере у пациентов с легким или умеренным заболеванием [70, 184, 207, 211]. Результаты рандомизированного клинического исследования свидетельствуют о том, что краткосрочное лечение антибиотиками детей с ВП, не требующих госпитализации, сравнимо со стандартной терапией (85,7% против 84,1%) [204]. В клиническом исследовании среди детей, ответивших на начальное амбулаторное лечение нетяжелой ВП, 5-дневный прием антибиотиков был лучше 10-дневной стратегии лечения. Сокращенный подход привел к аналогичному клиническому ответу, и не наблюдалось побочных эффектов, связанных с приемом антибиотиков при одновременном снижении воздействия антибиотиков и резистентности [132]. В ходе двухэтапного исследования в Канаде было обнаружено, что 5-дневный курс терапии не уступает 10-дневному у детей с клинически и рентгенологически подтвержденной ВП в возрасте от 6 месяцев до 10 лет [132, 204].

Основываясь на результатах рандомизированных исследований, Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рекомендованы пятидневные курсы антибиотиков для лечения нетяжелой пневмонии [219]. У детей с тяжелым или осложненным заболеванием может потребоваться более длительный курс, а также, если наблюдается слабый ответ на терапию или по результатам микробиологии [136]. Исключения также включают долевую пневмонию, обусловленную золотистым стафилококком, которая может потребовать длительного лечения в течение 14–28 дней в зависимости от осложнений и ответа на лечение [154, 181]. Неосложненную предполагаемую стафилококковую пневмонию можно лечить с помощью 7–10-дневного курса таргетной антибиотикотерапией в зависимости от клинического ответа [136]. Атипичные инфекции также являются исключением; если известно, что возбудителем являются *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae* рекомендуется лечение от 10 до 14 дней [24, 143].

Несмотря на достижения последних лет, ВП у детей продолжает вызывать значительную заболеваемость и остается одной из наиболее частых серьезных инфекций детского возраста. Несколько факторов, таких как географический регион, возраст влияют на заболеваемость ВП. Пневмония представляет собой гетерогенное заболевание, вызываемое различными возбудителями, включая вирусы и бактерии. Реакция организма на инфекцию в настоящее время является областью интенсивного изучения, которая может способствовать более глубокому пониманию этиологии пневмонии и исходов заболевания. На сегодняшний день лечение пациентов с ВП включает тактику антибактериальной терапии. Этиология заболевания ставит вопрос, какое лечение может быть наиболее эффективными. На практике большинство детей с пневмонией лечат антибиотиками эмпирически, выбор которого зависит от возраста и наиболее вероятного возбудителя. При лечении ВП также следует учитывать патогены из определенных регионов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая часть работы выполнена на клинических базах кафедры факультетской и госпитальной педиатрии (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор А.М. Алискандиев) ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор В.Ю. Ханалиев), в отделении детей грудного возраста (заведующая отделением А.Ю. Арсланова) и отделении реанимации и интенсивной терапии (заведующая отделением М.А. Ахмедханова) ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева» (главный врач – д.м.н. профессор Б.М. Махачев), ГБУ РД «Детская городская клиническая больница» г. Махачкала (главный врач – С.С. Абакаров), ГБУ РД «Республиканский детский пульмонологический центр» (главный врач – А.Т. Алиджанова), ГБУ РД «Республиканский диагностический центр» (главный врач – З.А. Капланова).

2.1. Материал исследования

В качестве источников информации для оценки динамики заболеваемости ВП использованы: статистические талоны для регистрации уточненных заключительных диагнозов (форма № 025/у); статистические карты выбывших из стационара (форма №066/у); акты записи о смерти; отчет о состоянии здоровья населения РД за 2016–2020 гг.

В соответствии с поставленными задачами нами был разработан план исследования и необходимые лабораторные, биохимические, иммунологические, рентгенологические и клинические методы исследования. Объектом исследования были дети в возрасте от 6 месяцев до 3-х лет, проживающие в различных климатогеографических зонах РД, с диагнозом ВП. Антибактериальная терапия назначалась эмпирически до установления этиологии ВП в соответствии с принципами рациональной антибактериальной терапии [4, 17, 115, 122]. Препаратом выбора был амоксициллин. Детям с признаками аллергии или при

подозрении на атипичную пневмонию назначался препарат из группы макролидов – кларитромицин или джозамицин.

Критерии включения:

1. пациенты в возрасте от 6 месяцев до 3-х лет, госпитализированные с диагнозом ВП, проживающие в различных климатогеографических зонах РД;
2. согласие родителей (опекунов) на дополнительное обследование и обработку персональных данных;
3. наличие у больных (или родителей) полного перечня обследований, необходимых для исследования.

Критерии исключения:

1. несогласие родителей (опекунов) пациента на участие ребенка в исследовании или на выполнение требований исследования;
2. возраст пациента менее 6 месяцев и более 3-х лет, наличие врожденных пороков развития и интеркурентных инфекционных заболеваний;
3. решение родителей (опекунов) пациента прекратить участие в исследовании и обработке персональных данных.

Всего обследовано 204 ребенка, проживающих в различных климатогеографических зонах РД. С низменности количество детей составило – 76 ($\chi^2=9,5$; $p=0,02$), с низкогорья – 58 ($\chi^2=2,792$; $p=0,95$) и со среднегорья – 70 ($\chi^2=4,829$; $p=0,028$). Общее число наблюдаемых детей по зонам ($n=204$). Из них мальчиков – 124 (60,8%), девочек – 80 (39,2%) (Таблица 1).

Таблица 1 – Заболеваемость внебольничными пневмониями у детей раннего возраста в различных климатогеографических зонах РД

Климатические зоны	Возраст				Пол				Всего абс. %	
	6 мес.–1 год		< 1–3 года		мальчики		девочки			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Низменность	30	39,5	46	60,5	48	63,2	28	36,8	76**	37,3
Низкогорье	17	29,3	41	70,7	34	58,6	24	41,4	58	28,4
Среднегорье	31	44,3	39	55,7	42	60,0	28	40,0	70*	34,3
Всего	78	38,2	126	61,8	124	60,8	80	39,2	204***	100,0

Примечание: * – различия в соотношении полов по климатогеографическим зонам достоверно ($p < 0,05$), ** – ($p < 0,01$); *** – ($p < 0,001$); по низкогорной зоне $p > 0,05$

В возрасте от 6 месяцев до 1 года было включено 78 (38,2%) детей, от 1 года до 3-х лет 126 (61,8%) пациентов. Из морфологических форм ВП в различных климатогеографических зонах РД встречались очаговые пневмонии 54,4% (111) больных, очагово-сливные – 28,4% (58) больных, сегментарные – 17,2% (35) обследованных детей (Рисунок 1).

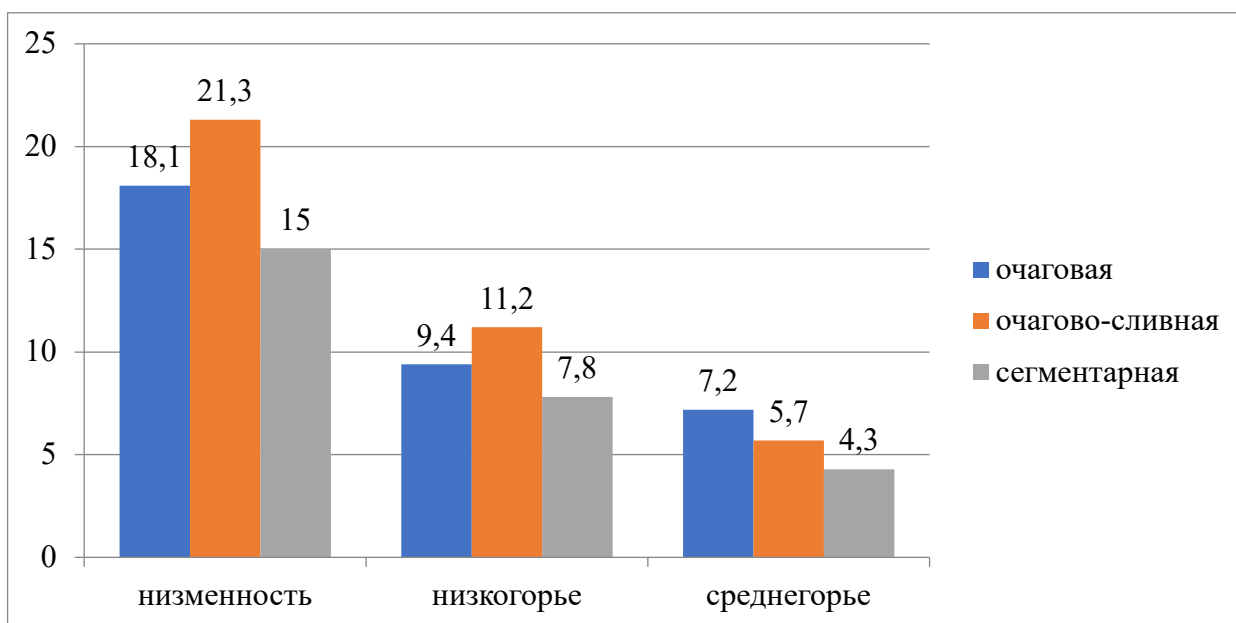


Рисунок 1 – Структура ВП по морфологическим формам (в %)

Клиническое состояние детей оценивали при поступлении и на протяжении всего периода нахождения ребенка в стационаре в сопоставлении с результатами рентгенографии грудной клетки и лабораторных методов исследования (клинический анализ крови, характеристика иммунного статуса), а также микробиологических исследований, включавших выявление грамотрицательных и грамположительных микробов (Таблица 2).

Данные об анамнезе жизни ребенка и сведения о наличии хронических заболеваний у его родственников собирали путем заполнения анкет, при беседе с родителями; у всех матерей проводили анализ течения беременности и родов, наличие факторов риска развития перинатальной патологии.

Таблица 2 – Объем проведенных исследований

№	Проведенные исследования	Количество
1.	Клинические жалобы, анамнез, осмотр	204
2.	Лабораторные: – общий анализ крови – общий анализ мочи – общий анализ кала	408 408 204
3.	Биохимические: – общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, глюкоза, серомукоид	204
4.	Иммунологические: – определение иммуноглобулинов А, М, G – определение Т-лимфоцитов и их субпопуляции – определение В-лимфоцитов – определение интерлейкинов	120 120 120 70
5.	Функциональные методы: – ЭКГ – УЗИ органов грудной клетки	120 120
6.	Рентгенография органов грудной клетки	420
7.	Микробиологическое исследование	120

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-анамнестический метод

При сборе анамнеза жизни ребенка особое внимание уделялось характеру течения беременности у матери (токсикоз, угрозы прерывания беременности, гестоз, анемия), особенностям родов (преждевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности, продолжительность родов, применение акушерских пособий, осложнения), наличию острых и хронических заболеваний, соматической и экстрагенитальной патологии. Анализировались жалобы ребенка и матери. Диагноз пневмонии был поставлен на основании комплекса клинических и рентгенологических данных (Приложение А). Клинический осмотр проводился с помощью общепринятых методов.

В качестве источников информации использованы следующие документы МЗ РД: «Статистический талон для регистрации уточненных заключительных диагнозов» (форма № 025/у); «Статистическая карта выбывшего из стационара»

(форма №066/у); «Акт записи о смерти»; доклад «Состояние здоровья населения РД за 2016–2020 гг». По данным выше названных документов в 2016 году заболеваемость среди детей составила 122568,2 на 100 тыс. детского населения. В 2020 году заболеваемость среди детей несколько повысилась и составила 123183,3 на 100 тыс. детского населения в возрасте от 0 до 14 лет. Среди детей подросткового возраста от 15 до 17 лет в РД наблюдается в динамике некоторое снижение заболеваемости: так, в 2016 г. она составила 121412,8 на 100 тыс. подростков, а в 2020 г. – 118838,7 на 100 тыс.

2.2.2. Антропометрия

Антропометрия проводилась согласно рекомендациям ВОЗ по оценке антропометрических индексов у детей, представленных в 2006 г. «WHO Child Growth Standards», вебсайт ВОЗ (www.who.int/childgrowth), и Российским стандартам на 2020 г. Рост измеряли с помощью ростомера, однократно, с точностью до 0,5 см; масса тела измерялась однократно на обычных весах с точностью до 100 г.

2.2.3. Общий анализ крови, мочи

Общий анализ крови проводили в лабораториях больницы: определяли общее количество гемоглобина, эритроцитов, цветного показателя, лейкоцитов, моноцитов, эозинофилов, палочкоядерных, сегментоядерных лимфоцитов, СОЭ. Исследование крови проводилось на гематологическом анализаторе «Medonicm 20gr» (Швеция). Показатели периферической крови сопоставлялись с нормативами здоровых новорожденных. Исследование мочи включало в себя определение количества, удельного веса, цвета, прозрачности, реакции мочи, наличия белка, желчных пигментов, кетоновых тел; производили подсчет лейкоцитов и эритроцитов в моче, эпителиальных клеток, определение цилиндров, слизи, соли, а также проводились пробы по Нечипоренко. При бактериологическом

исследовании крови, мочи, кала, мазка из зева, носа, уха определяли стерильность, гемокультуру и чувствительность к антибиотикам.

2.2.4. Биохимические методы

Биохимические методы включали в себя определение показателей, характеризующих острофазовую воспалительную реакцию (С-реактивный белок, серомукоид), белковый обмен (определение количества протеинов крови, альбумин-глобулинового коэффициента, количества γ -глобулинов), электролитный состав крови. Исследования проводили по стандартным методикам на биохимическом анализаторе «Beckman au480» (США, Beckmancoulter).

2.2.5. Определение уровня интерлейкинов сыворотки крови

Определение уровня интерлейкинов 1, 4 проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) набором реагентов «Вектор БЕСТ». Суть метода: на первой стадии анализа исследуемые контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах интерлейкин связывается с иммобилизованными антителами. Несвязавшийся материал удаляется отмывкой. После второй отмывки количество связавшегося конъюгата определяют цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазохромогена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Реакцию останавливают добавлением раствора серной кислоты и измеряют оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Содержание интерлейкина в образце пропорционально интенсивности изменения на желтый цвет раствора. Набор реагентов рассчитан на проведение 96 анализов, включая контрольные. Для исследования небольших партий проб (от 1 до 89) предусмотрено проведение 12 независимых постановок ИФА. Набор комплектуется всеми необходимыми реагентами для проведения ИФА, кроме дистиллированной воды. Чувствительность анализа менее 1 пг/мл.

2.2.6. Иммунологические методы

I. Определение содержания сывороточных иммуноглобулинов А, М, G методом иммунодиффузии (по Mancini et al., 1965). Использовали готовые наборы моноклональных антител для количественного определения белков в крови иммунодиффузным методом. В чашку с агаровым гелем, куда при постановке реакции для определения IgM и IgA добавляли 10 мкл, для определения IgG – 4 мкл сыворотки, разведенной в отношении 1:100. Чашку закрывали крышкой и выдерживали во влажной камере в течение 24–48 часов. Результаты высчитывали посредством измерения диаметра полученных колец и построения калибровочной кривой.

II. Определение клеточного звена иммунитета. Количество популяций и субпопуляций лимфоцитов в периферической крови определяли в соответствии с современной классификацией, путем идентификации CD-молекул, экспрессированных на мембране клеток методом непрямой иммунофлюоресценции. Измерение количественных и функциональных характеристик лимфоцитов осуществляли с использованием панели моноклональных антител к следующим поверхностным рецепторам лимфоцитов человека: CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры), CD20 (В-лимфоциты), CD16 (NK-клетки), CD95 (маркер апоптоза), CD25 (рецептор к интерлейкину 2), CD71 (рецептор к трансферрину) (ООО «Научно-производственный центр «Сорбит», Россия). Для исследования производили забор периферической крови, из которой путем дифференциального центрифугирования в градиенте плотности 1,077 выделяли чистую суспензию лимфоцитов.

Лимфоциты выделяли из гепаринизированной крови центрифугированием на растворе фиколл-верографин с градиентом плотности 1,077 г/мл.

2.2.7. Функциональные методы исследования

Электрокардиография проводилась всем детям, находившимся под нашим наблюдением, с целью выявления изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Эхокардиография проводилась по показаниям в зависимости от состояния больного и при подозрении на сопутствующие врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы.

Нейросонография, ультразвуковая диагностика органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, вилочковой железы проводились с целью выявления нарушений со стороны работы внутренних органов и в зависимости от состояния больного.

Рентгенологическое исследование грудной клетки в прямой и боковой проекциях было проведено всем детям с целью достоверности диагноза аппаратами «Unnamed medical» (США), «Unnamed medical» (Венгрия). Мы обращали внимание на легочные поля, инфильтративные тени, расположенные в доле или сегменте легкого. При очаговых пневмониях обнаруживали распространенность инфильтративных теней на обоих легочных полях и слияние очаговых теней. Соответственно нами были выявлены двусторонние очаговые пневмонии, сегментарные, очагово-сливные пневмонии и бронхопневмонии.

2.2.8. Молекулярно-биологические методы

Данные методы включали проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 40 детей с ВП. Определялись антигены на такие возбудители, как аденовирус-антиген, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *St. aureus*, *Str. pyogenes*, *St. pneumoniae*, в биологическом материале (трахеобронхиальный секрет, буккальный мазок). Для ПЦР использовали тест-системы фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). ПЦР и ИФА-исследование проводились в лаборатории «Гемотест» (Москва, Махачкала).

2.2.9. Микробиологические исследования

Бактериологические исследования проведены у 120 детей, проживающих в различных климатогеографических зонах РД. Материалом для бактериологического исследования служили мокрота и смывы с трахеи. Бактериологический посев проводился при поступлении ребенка в стационар, до назначения антибиотиков в асептических условиях с использованием заранее подготовленных стерильных контейнеров для сбора мокроты. Забор мокроты производился после очистки полости рта стерильной марлевой салфеткой, пропитанной 0,9% раствором NaCl, надавливанием на корень языка, после кашлевого толчка. Смывы с трахеи забирались при лаваже трахеобронхиального дерева стерильным аспирационным катетером. Интервал между взятием материала и его посевом не превышал 2 часов. Бактериологическое исследование проводилось в Научно-исследовательской лаборатории «Клиническая микробиология» НПП «Питательные среды» г. Махачкалы. Идентификацию микроорганизмов проводили по общепринятым схемам с использованием типоспецифических сывороток. Из взятого материала одновременно с посевом готовили мазки с окраской по Граму и последующей их микроскопией с иммерсионным объективом. Определяли обсемененность материала и спектр идентифицированных бактериологическим методом бактерий, имеющих у ребенка. При обнаружении в 1 мл 10^4 и более микроорганизмов (КОЕ/мл) материал считался массивно обсемененным. Учитывали количество выросших колоний и соотношение отдельных ассоциаций. Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом.

2.3. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования проведена с применением ПЭВМ IBM-Pentium 4 (Microsoft Excel в среде Windows) с использованием прикладных статистических программ. Вычисляли значения

среднеарифметического (M), стандартного отклонения ($\pm\sigma$), стандартной ошибки ($\pm m$), относительной величины в процентах (P) и средней ошибки процентного отношения ($\pm m$) с последующим сравнением аналогичных характеристик в различных группах с расчетом критерия t-Стьюдента при постоянно заданном уровне достоверности $p=0,05$, точного критерия Фишера, критерия Пирсона χ^2 [39, 84, 103, 128, 156]. Для описания количественных показателей в случае нормального распределения совокупности использовались выборочная средняя (среднее арифметическое) и стандартное отклонение. При сравнении групп использовался критерий Стьюдента с обозначениями: M – среднее значение, m – ошибка среднего.

Качественные признаки выражались через проценты с указанием 95%-го доверительного интервала.

Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводилось путем анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность при оценке значения p (различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$).

Была проведена оценка факторов риска развития и риска неблагоприятного исхода ВП методом «случай-контроль» в исследуемых группах: дети с ВП (1-я группа) и дети с ОРВИ без ВП (2-я группа).

Сравнение исследуемых факторов в группах проводилось расчетом показателя «отношение преобладания» (OR) или «отношение шансов» (ОШ). Показатель ОШ указывает, во сколько раз риск развития ВП выше у пациента с данным фактором риска в сравнении с тем, у которого этого фактора нет. ОШ определялось, как шанс наличия воздействия фактора риска в группе больных с ВП, деленный на шанс наличия воздействия в группе больных ОРВИ без ВП. Если частота воздействия выше, то отношение преобладания больше единицы, что указывает на высокий риск развития пневмонии. Следовательно, чем сильнее связь между фактором риска и наличием ВП, тем выше ОШ.

Ассоциация между изучаемыми факторами и риском развития ВП считалась значимой, если показатель ОШ превышал единицу при $p < 0,05$ [30, 62, 68, 105, 121].

**ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ
РАННЕГО ВОЗРАСТА В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТОГРАФИЧЕСКИХ
ЗОНАХ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН**

**3.1. Заболеваемость внебольничными пневмониями у детей раннего возраста,
проживающих в различных климатографических зонах
Республики Дагестан, в динамике за 2016–2020 гг.**

Учитывая климатогеографические особенности РД, мы использовали классификацию вертикальной поясности по М.М. Миррахимову и по П.Н. Гольдбергу [20]. В зависимости от поясности горы делятся на 3 яруса: низкогорье (от 200 до 1400 м над уровнем моря), среднегорье (от 1400 до 2500 м над уровнем моря) и высокогорье (от 2500 до 4500 м над уровнем моря).

Климат РД формируется в результате сложных взаимодействий местных климатообразующих факторов с климатическими процессами, возникающими далеко за ее пределами.

Большое влияние на формирование климата Дагестана оказывают восточные континентальные и северо-западные атлантические морские воздушные массы и несколько меньше – воздушные массы Арктики и Сибири.

Каспийское море незначительно влияет на климат республики. Проходящие через это море воздушные массы предварительно проносятся над полупустынями и пустынями Средней Азии, и поэтому они холодные зимой, горячие летом и несут очень малое количество влаги. Осадки, приносимые ветрами с Каспия, выпадают в прибрежной части предгорного Дагестана, обращенной к морю, а для внутригорного и высокогорного Дагестана они почти не имеют значения. Поэтому Каспийское море незначительно смягчает зимние и летние температуры Дагестана.

Формы рельефа считаются одним из главных климатообразующих факторов Дагестана. Циклоны, проникающие в Дагестан с Атлантики, сопровождаются

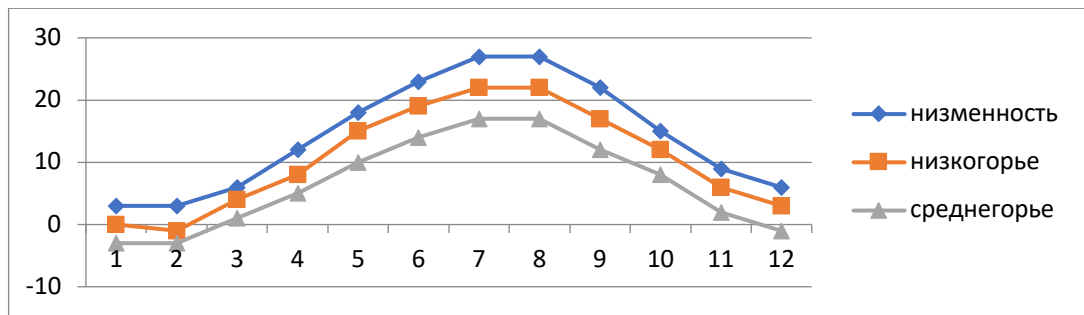
порывистыми западными ветрами и приносят с собой воздух, насыщенный влагой Атлантического океана. Горы Дагестана способствуют конденсации влаги. Особенно много осадков выпадает на склонах, обращенных к северо-западу.

В ряде районов в течение суток наблюдается частая смена горных и долинных ветров, днем они дуют из долины в горы, а ночью – наоборот. В холодное время года для Дагестана свойственны фены – теплые сухие ветры, дующие со склонов гор в долины.

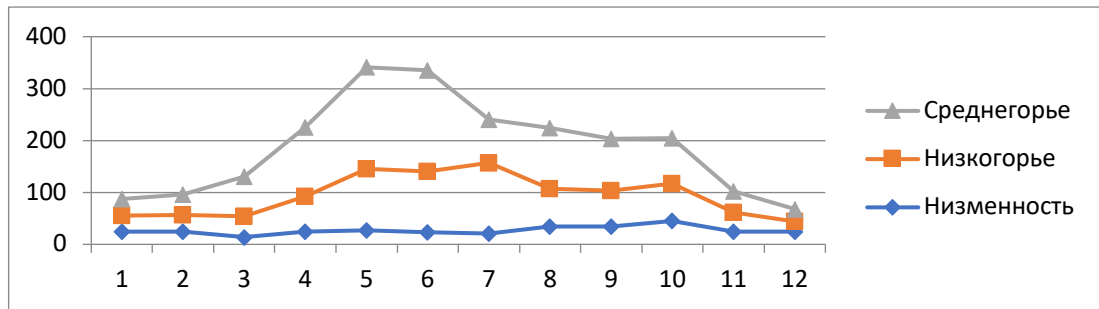
Для побережья Каспийского моря характерны береговые бризы. Из всего разнообразия воздушных течений выделяют господствующие ветры: влажные, северо-западного направления и сухие, юго-восточные, характерные для значительной части республики. Низменная часть Дагестана отличается сухим и жарким летом и прохладной зимой, климат умеренно теплый, континентальный. Предгорный Дагестан также характеризуется умеренно теплым климатом. Внутренний горный Дагестан отличается сухостью и континентальностью климата.

Самый теплый месяц в низменности и в низкогорье – июль, август (от + 22 до +27), а в среднегорной и высокогорной частях – август (от +17 до + 8). Средняя температура самого холодного месяца (январь) в низменной части достигает + 2, а в низкогорьях от 1 до 2 и в горной части от -2 до -5 [6]. Среднемесячные характеристики метеорологических параметров в различных климатических зонах РД за 2013–2015 гг. представлены на Рисунке 2. За последние десять лет отмечается заметное потепление, температура повысилась по всем климатогеографическим зонам РД на 3–5 градусов.

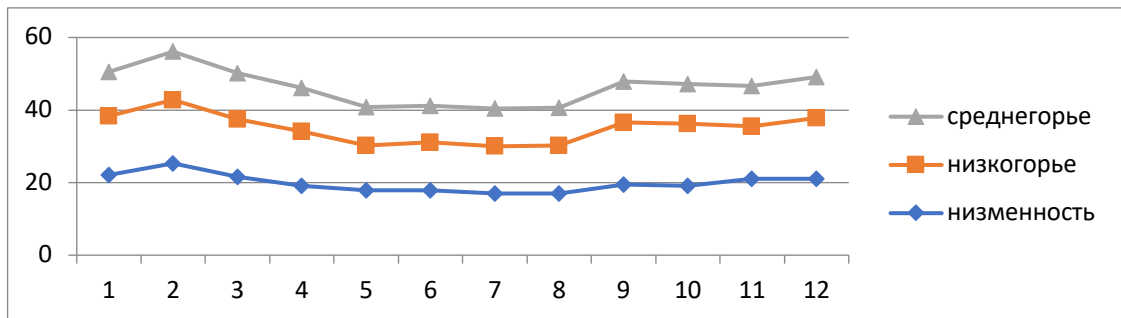
Климатогеографические особенности РД послужили основанием для изучения госпитальной заболеваемости ВП. Госпитальная заболеваемость изучается по данным «Карты выбывшего из стационара» (учетная форма №066/у-02), которая заполняется в каждом случае госпитализации. Сведения о заболеваемости позволяют судить о своевременности госпитализации, ее продолжительности и исходе лечения, совпадении или расхождении диагнозов, объеме оказанной медицинской помощи.



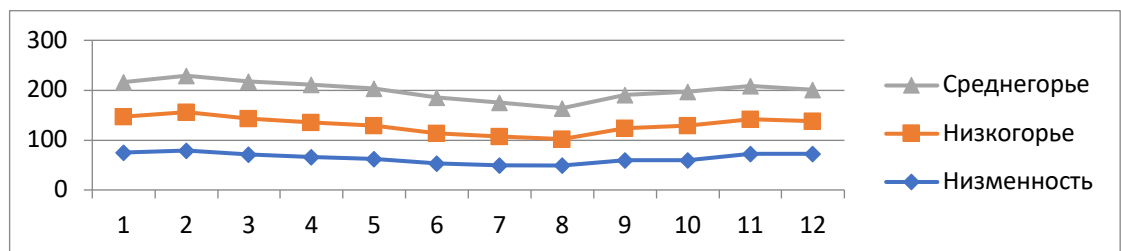
Месячная температура



Количество осадков



Скорость ветра



Средняя относительная влажность воздуха

Рисунок 2 – Среднемесячные характеристики метеорологических параметров в различных климатических зонах РД за 2016–2020 гг.

Как известно, правильная организация профилактических и лечебных мероприятий возможна лишь при знании точной распространенности заболеваний в различных климатогеографических зонах при обследовании достаточно больших контингентов людей.

С этой целью впервые в Дагестане нами изучена госпитальная заболеваемость ВП, особенности ее течения в различных климатогеографических зонах РД.

3.2. Заболеваемость внебольничными пневмониями у детей раннего возраста в Республике Дагестан за 2016–2020 гг.

В мире ежегодно пневмонией болеет 4 млн детей и подростков, а в России около 200 тысяч. По данным зарубежных исследователей, заболеваемость пневмонией составляет приблизительно 20% у детей первого года жизни, 40–80% – у детей дошкольного возраста. В школьном и подростковом возрасте ее частота снижается до 10%. В России заболеваемость пневмонией, согласно исследованиям, проведенным с должным рентгенологическим контролем, находится в пределах 4–17% у детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет с максимумом в возрасте 1–3 года.

Особенно тревожит неблагополучие среди детей раннего возраста, способствующее формированию в дальнейшем целого поколения со сниженной резистентностью к респираторной патологии. Такая ситуация складывается не случайно и обусловлена рядом причин: недостаточным и несбалансированным питанием, проживанием в условиях загрязнения окружающей среды, высокой техногенной нагрузки и гиподинамии.

На этом фоне возникают условия для формирования хронической патологии органов и систем, нередко отмечается дисгармоничность физического и полового развития, что накладывает отпечаток на дальнейшее состояние здоровья и сказывается на всем протяжении жизни. Мониторинг состояния здоровья детей является реальным способом предупреждения хронизации воспалительных процессов в дыхательных путях, что чрезвычайно важно для сохранения здорового поколения, которое в ближайшем будущем будет определять благосостояние страны.

Мы изучали заболеваемость и особенность ВП у детей раннего возраста от 6 месяцев до 3 лет. Население РД, по данным Росстата по РД, к началу 2020 года

составило 3063885 жителей, в том числе детей и подростков 886359, что составляет 28,9%. В РФ это самый высокий показатель соотношения детского населения к взрослому.

За анализируемый период удельный вес заболеваемости органов дыхания составил 41,5% в 2016 г. и 40,5% в 2020 г. Среди детей до 1 года соответственно 41,9% и 37,0%.

В 2016 г. заболеваемость органов дыхания составила 44900,0 на 100 тыс. детского населения. В 2020 г. среди детей и подростков показатель заболеваемости органов дыхания соответственно был 44699,1, в то время как среди детей до 1 года он вырос на 2,9% и составил 82370,0 на 100 тыс. детей. Заболеваемость органов дыхания среди детей в возрасте от 1 года до 3-х лет значительно превышала и составляла в 2016 г. 101218,3 на 100 тыс. детей, а к 2020 г. показатель заболеваемости среди этой возрастной группы несколько снизился, хотя оставался высоким и составлял 93679,5 на 100 тыс. детей. В структуре заболеваемости органов дыхания на долю пневмонии приходилось в 2016 г. 0,65%, в 2020 г. – 0,68%.

Анализ динамики первичной заболеваемости ВП в РД представлен в Таблице 3.

Таблица 3 – Динамика показателей заболеваемости ВП у детей и подростков РД за 2016–2020 гг.

Возраст		2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
До 17 лет	абс.	2598	2296	2556	2602	2703
	На 100 тыс.	289,8	259,8*	286,7	293,3	304,9*
До 3 лет	абс.	2362	2087	2324	2365	2457
	На 100 тыс.	280,3	247,4*	275,1	280,3*	291,3*
До 1 года	абс.	300	303	338	359	316
	На 100 тыс.	604,1	611,4	681,4	722,2**	636,3**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ при сравнении групп детей

По РД в 2016 г. заболело ВП в возрасте от 0 до 17 лет 2598 детей, в 2020 г. – 2703 детей, что составило соответственно 289,8 и 291,3 на 100 тыс., среди детей до 1 года ВП болели соответственно 604,1 и 636,3 на 100 тыс. детей. По данным анализа видно некоторое снижение в 2017 г. заболеваемости ВП среди общего количества детского населения, в последующие 2016–2020 гг. показатель заболеваемости ВП имел тенденцию к повышению.

Среди детей до 1 года ВП наблюдалась в 2 раза чаще и имела тенденцию к приросту ежегодно до 2020 г. в 1,1раза, в 2020 г. темп прироста снижался на 1,2 раза и составил 636,3 на 100 тыс. детей. Среди детей от 1 года до 3-х лет показатель изменялся неравномерно, но не значимо ($p > 0,05$) (Рисунок 3).

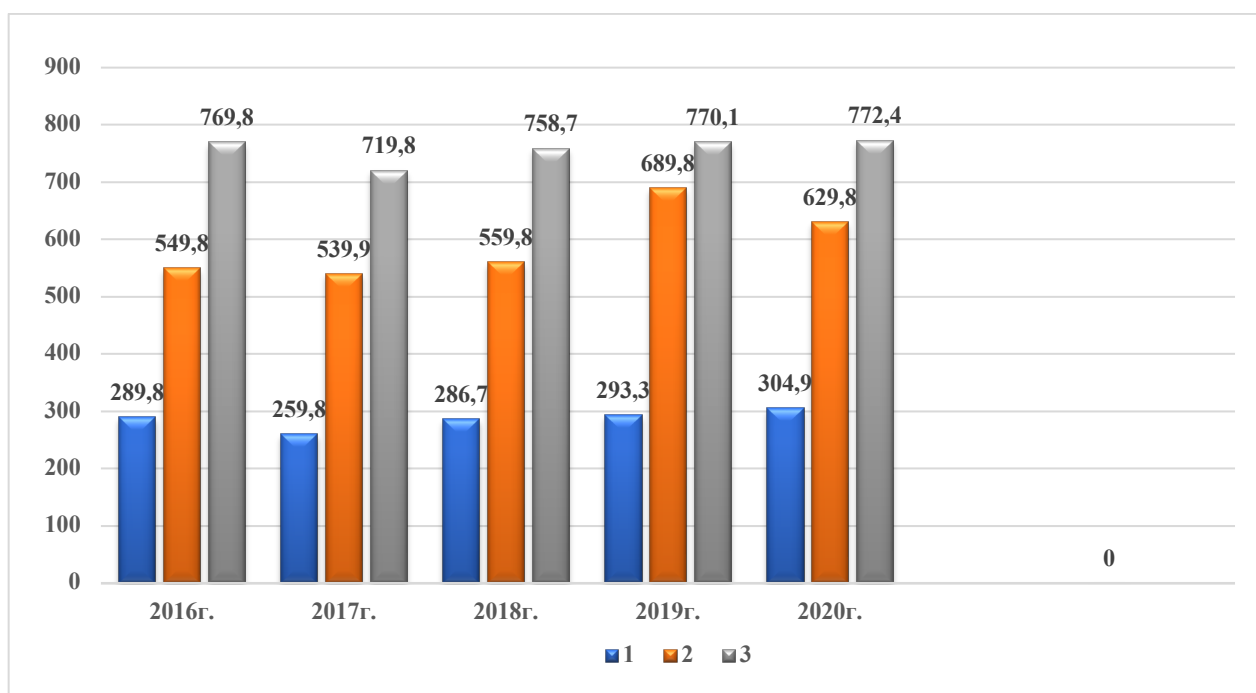


Рисунок 3 – Заболеваемость пневмонией среди детей РД за 2016–2020 гг. (1 – заболеваемость ВП среди детей и подростков до 17 лет; 2 – заболеваемость ВП среди детей до 1 года; 3 – заболеваемость ВП среди детей от 1 года до 3-х лет)

Наш анализ показал, что заболеваемость ВП среди детей до 17 лет за 2016–2020 гг. по РД составила 286,9 на 100 тыс. Среди детей в возрасте от 6 месяцев до 1 года ВП выявили у 599,9 на 100 тыс. обследованных, в возрасте от 1 года до 3-х лет показатель заболеваемости внебольничной пневмонией составил 758,2 на 100 тыс. наблюдаемых детей ($p < 0,05$).

Результаты наших исследований свидетельствуют о преобладании ВП в возрасте от 1 года до 3-х лет, что согласуется с данными других авторов [20, 21, 86].

Полученные данные по заболеваемости ВП в РД не превышают российский уровень, а также уровень заболеваемости ВП в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) (в РФ до 17 лет – 753,0 случая на 100 тыс., СКФО – 261,2 на 100 тыс.).

Дагестан – регион, где преобладает сельское население: 55,2% от общего количества населения в республике. В связи с этим мы проанализировали заболеваемость ВП за 2016–2020 гг. среди сельских и городских детей в возрасте от 0 до 17 лет (Таблица 4).

Таблица 4 – Динамика показателей заболеваемости ВП среди детей городских и сельских районов РД в возрасте от 0 до 17 лет РД за 2016–2020 гг.

Показатели		2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Городские	абс./до года	743/78	691/94	975/132	1128/188	1201/168
	На 100 тыс.	209,9/ 399,8	193,5/ 460,0	270,7/ 569,8*	318,9/ 979,8**	339,6/ 899,8***
Сельские	абс./до года	1855/222	1605/209	1581/206	1474/359	1502/316
	На 100 тыс.	349,8/ 630,0	304,7/ 579,8	297,7/ 559,7	276,3/ 689,6	281,9/ 629,7
Всего по РД	абс./до года	2598/300	2296/303	2556/338	2602/547	2703/484
	На 100 тыс.	279,8/ 514,9	249,1/ 519,9	284,2/ 564,8	297,6/ 834,7	310,8/ 764,8

Примечание: * $p_1 < 0,05$ при сравнении ВП 2018 и ВП 2019 группы детей; ** $p_2 < 0,01$ при сравнении ВП 2018 и ВП 2019 группы детей; *** $p_3 < 0,05$ при сравнении ВП 2020 и ВП 2019 гг городских детей до года

По данным Таблицы 4 и Рисунка 3 видно, что показатель ВП среди городских детей в возрасте от 0 до 17 лет, повышается и максимум прироста наблюдается в 2020 г. – 339,8 на 100 тыс. наблюдаемых. Среди детей до 1 года, проживающих в городе, заболеваемость ВП была достоверно почти в 2 раза выше, чем среди детей до 17 лет. В динамике наблюдался прирост ВП к 2019–2020 гг.

почти на 2,5 раза и составил в 2019 г. 979,8 и в 2020 г. 899,8 на 100 тыс. детей, что может быть связано с эпидемией гриппа в эти годы. Среди детей в возрасте до 17 лет, проживающих в сельской местности, показатель заболеваемости ВП с 2016 г. в динамике снижался и составил к 2020 г. 281,9 на 100 тыс. детей. В 2016 г. ВП выявлялась у 349,8 на 100 тыс. детей. Среди детей до 1 года, проживающих в сельской местности, показатель заболеваемости, почти в 2 раза выше, чем среди детей до 17 лет, и в динамике, изменялся неравномерно и не значимо ($p > 0,05$) (Рисунок 4).

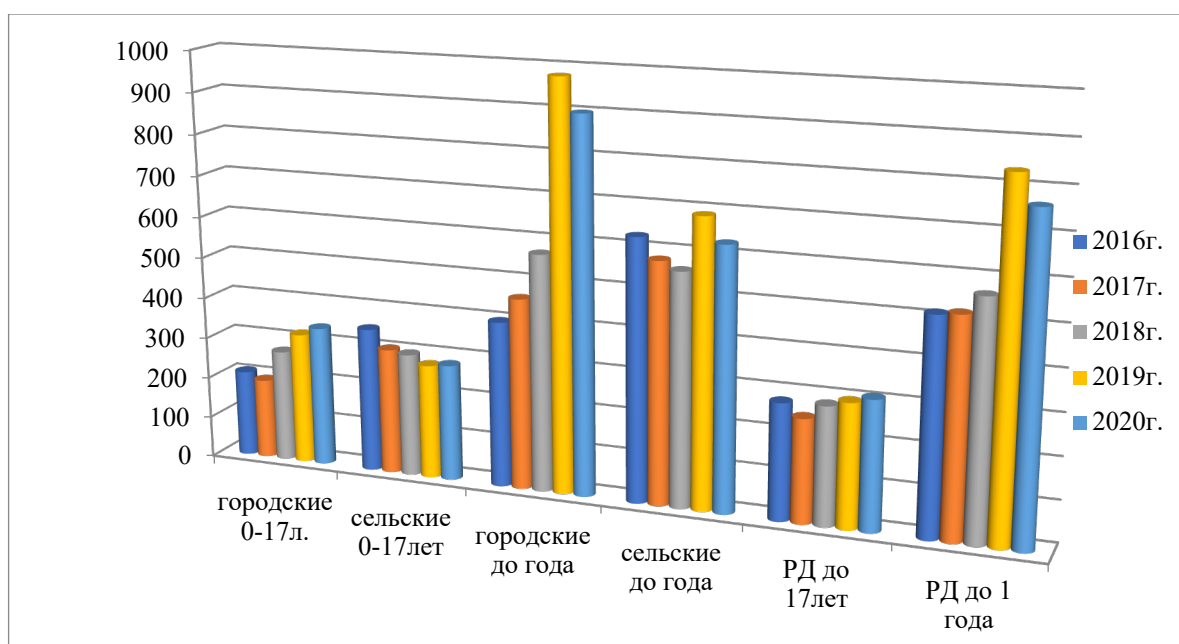


Рисунок 4 – Динамика заболеваемости ВП среди городских и сельских детей РД за 2016–2020 гг.

В 2016 г. лечение в стационаре получили 90,1% детей с ВП, в 2017 г. были госпитализированы 97,1% детей с ВП, в 2018 г. из числа заболевших ВП были госпитализированы 97,8%, далее в 2019 и 2020 гг. показатель детей, получивших стационарное лечение, достиг 98,8%, в то время как среди детей до одного года процент госпитализированных в лечебные учреждения составил до 99,3%, что соответствует клиническим рекомендациям.

Сравнительный анализ младенческой смертности от болезней органов дыхания показал снижение ее уровня с 0,5‰ в 2016 г. до 0,2‰ в 2018–2020 гг. (Рисунок 5).

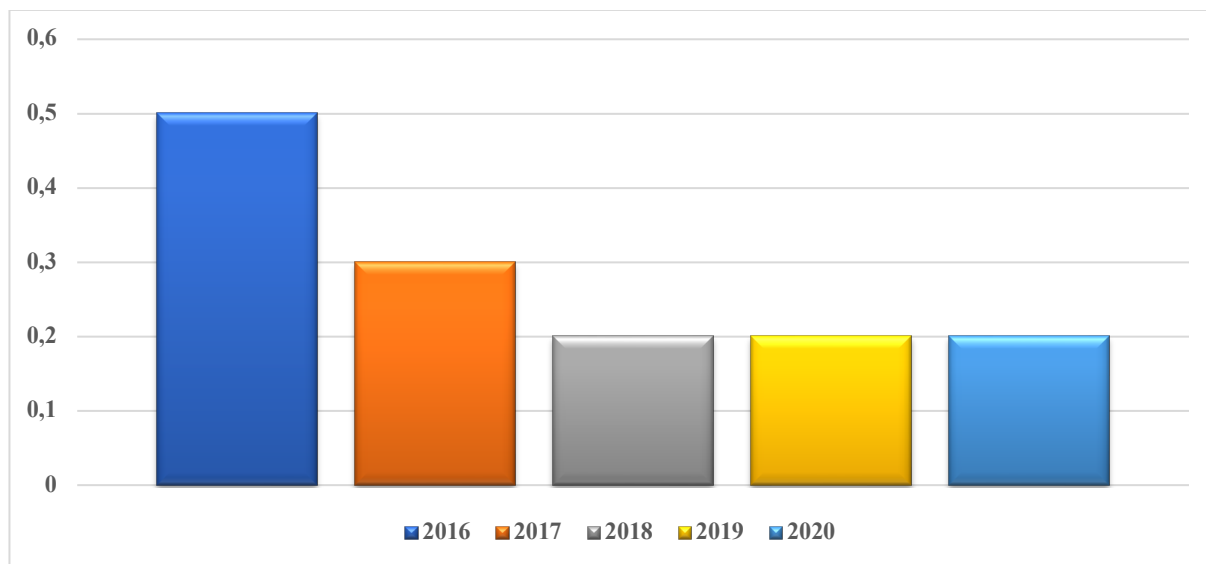


Рисунок 5 – Показатель младенческой смертности в динамике от ВП за 2016–2020 гг.

В целом за эти годы по РД, в т. ч. по районам, наблюдали снижение уровня смертности от пневмоний с 0,5‰ до 0,3‰, в городах – с 0,4‰ до 0,1‰. В структуре смертности от заболеваний органов дыхания удельный вес пневмоний составил по РД 45,8% (2016 г. – 32,4 %; 2020 г. – 46,2%).

Таким образом, в РД за последние 5 лет отмечается рост заболеваемости органов дыхания, в том числе и ВП среди детей до 17 лет. Среди детей до одного года показатель ВП выявлялся чаще более чем в 2 раза. Показатель заболеваемости ВП в РД, по сравнению с другими республиками СКФО и другими федеральными округами невысокий. Низкий уровень заболеваемости может быть обусловлен климатогеографическими условиями проживания детей, подготовленностью кадров, особенно после выхода клинических рекомендаций по ВП за 2022 г. Российского респираторного общества, Московского общества детских врачей, внедрением активной иммунизации детей тринадцативалентной конъюгированной вакциной Превенар, обеспечивающей защиту от тринадцати штаммов пневмококков.

3.3. Факторы риска развития внебольничной пневмонии у детей раннего возраста

С целью установления факторов риска развития ВП и анализа диагностической значимости клинико-anamнестических данных проанализированы 102 истории болезни детей, в возрасте от 6 месяцев до 3-х лет жизни с ВП, проживающих в различных климатогеографических зонах РД, (I группа – основная) и 50 истории болезни детей с респираторными симптомами без ВП (II группа – контрольная) (Приложение Б).

Контрольная группа формировалась путем случайного отбора среди детей того же возраста с респираторными симптомами.

Основная и контрольная группы создавались по одним и тем же критериям включения/исключения. Участники контрольной группы соответствовали участникам основной группы по возрасту, полу, месту жительства и др. признакам. В наблюдаемых группах ретроспективно определялась частота воздействия изучаемых факторов. Проводился анализ анамнеза, клинических, физикальных данных, доступных для оценивания врачом педиатром первичного звена (Таблица 5).

Как видно из Таблицы 5, дети были сопоставимы по возрасту. В сравниваемых группах не было установлено различий по половому признаку, а также возрастным особенностям родителей пациентов.

При анализе данных по социальному статусу семьи пациентов, указанных в историях болезни, были выявлены достоверные различия в условиях проживания детей. В неблагоприятных условиях проживали 40% детей с ВП, тогда как среди детей контрольной группы их было почти в 4 раза меньше (10%) ($p < 0,02$) (ОШ 2,58, 95% ДИ 1,16–5,74), в плохих экологических условиях 38,2% больных ВП детей, а среди детей группы сравнения их было 20,0% ($p < 0,03$) (ОШ 2,48 95% ДИ 1,11–5,51). Наличие в семье братьев и сестер, посещающих детские образовательные учреждения (ДОУ), также оказывало существенное влияние на развитие ВП (42%) (ОШ 2,21, 95% ДИ 0,04–4,74).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика анализа историй болезни детей с ВП и детей без ВП с симптомами респираторной патологии (ретроспективный этап исследования) (n=152)

Показатели	I группа (n=102)	II группа (n=50)	P
Мальчики, абс. (%)	62 (60,8)	23 (46,0)	
Девочки, абс. (%)	40 (39,2)	27 (54,0)	
Возраст матери, лет (M±T)	24,88±0,46	25,17±0,69	
Возраст отца, лет (M±T)	25,49±0,44	26,27±0,63	
Отец работает, абс. (%)	34 (33,3)	33 (66,0)	0,001
Мать работает, абс. (%)	25 (24,0)	24 (48,0)	0,03
Медико-биологические факторы			
Патологическое течение беременности	36 (35,2±0,6)	9 (18,0±0,6)	0,05
Угроза прерывания беременности	12 (11,3±0,3)	3 (6,0±0,4)	
Асфиксия и травма в родах	30 (29,4±0,5)	9 (16,2±0,4)	0,05
Нерациональное питание матери во время беременности	64 (62,7±3,4)	27 (54,0±3,2)	
Ранний перевод детей на искусственное и смешанное вскармливание	55 (53,9±0,7)	15 (30,0±0,8)	0,05
Острые респираторные вирусные инфекции во время беременности.	23 (22,5 ±0,5)	4 (8,0±0,4)	0,05
Внешнесредовые факторы			
Загрязнение окружающей среды	39 (38,2±0,6)	12 (24,0±0,6)	0,05
Неблагоприятные условия проживания, абс. (%)	40 (39,2±0,6)	10 (20,0±0,6)	0,05
Пассивное курение	29 (28,4±0,5)	8 (16,0±0,6)	
Злоупотребление алкоголем (отцом и матерью)	18 (17,6±0,4)	4 (8,0±0,4)	
Дополнительные показатели			
Наличие в семье детей, посещающих ДООУ, абс. (%)	42 (41,2)	12 (24,0)	0,05
Находились на грудном вскармливании, абс. (%)	38 (37,3)	42 (84,0)	0,0004
Вакцинация по календарю от пневмонии, абс. (%)	5 (4,9)	47 (94)	0,0004
Преморбидный фон			
Преморбидный фон отягощен, абс, (%)	82 (80,3)	15 (30)	0,000001
Недоношенность	38 (37,3)	5 (10,0)	0,02
I степень	11(10,8)	3(6)	
II степень	16(15,7)	2(4)	
III степень	8(7,8)	0	0,05
IV степень	3(2,9)	0	0,05

Продолжение Таблицы 5

Показатели		I группа (n=102)	II группа (n=50)	P
Гипотрофия, абс. (%)		43 (42,2)	8 (16,0)	0,05
	I степень	33(32,3)	6 (12,0)	0,05
	II степень	10(9,8)	2 (4,0)	0,05
Длительность госпитализации в днях, (M±T)		11,96±3,4	5,4±0,3	0,0003
Клинические симптомы и данные объективного обследования в день госпитализации				
Температура тела в градусах по С, (M±m)		37,9±0,60	38,7±0,88	0,001
ЧД в мин, (M±m)		56,81±0,74	42,15±0,91	0,0001
ЧСС в мин, (M±m)		142,55±0,91	132,67±1,62	
Sat.O ₂	< 92 абс. (%)	28 (27,45)	0	0,05
	> 92 абс. (%)	74 (72,55)	50 (100,0)	0,05
Бледность кожного покрова, абс. (%)		83 (81,4)	8 (16,0)	0,00001
Цианоз носогубного треугольника, абс. (%)		46 (45,1)	6 (12,0)	0,005
Акроцианоз, абс. (%)		29 (28,4)	0	0,05
Нарушение сознания, абс. (%)		70 (68,6)	18 (36,0)	0,02
	возбуждение, абс.(%)	14 (13,7)	16 (32,0)	0,00001
	вялость, сонливость абс.(%)	40 (39,2)	2 (4,0)	0,00001
	оглушение абс.(%)	16(15,7)	0	0,005
Отказ от еды, абс. (%)		41 (87)	2 (13)	0,00001
Катаральный синдром, абс. (%)		15 (14,7)	45 (90)	0,0002
Кашель, абс. (%)	сухой	77 (75,5)	9 (18,0)	0,00003
	влажный, непродуктивный	22 (21,6)	40 (80)	0,0003
Втяжение межреберий, абс. (%)		28 (27,5)	4 (8,0)	0,001
Ослабление дыхания, абс. (%)		51 (50,0)	3 (6,0)	0,008
Влажные в т. ч. мелкопузырчатые хрипы, абс. (%)		52 (50,9)	3 (6,0)	0,001
Локальные хрипы, абс. (%)		34 (63,4)	1 (2,0)	0,006
Диффузные хрипы, абс. (%)		65 (63,7)	18 (36,0)	0,000001
Наличие бронхообструктивного синдрома, абс. (%)		18 (17,6)	17 (34,0)	0,000001

Примечание: p – представлены только достоверные различия показателей

При анализе историй болезни было обращено внимание на низкий уровень частоты грудного вскармливания и ранний перевод на смешанное и искусственное вскармливание у детей с ВП (45%), тогда как в группе детей с ОРВИ грудное молоко получали 85% детей (p <0,00003) (ОШ 2,75, 95% ДИ 1,33–5,61). Такая же

закономерность отмечена и в отношении охвата прививками от пневмококка среди детей в анализируемых группах: 4,9% в группе с ВП и 94,0% в группе с ОРВИ ($p < 0,00004$) (ОШ 0,71 95% ДИ 0,31–4,92).

Немаловажное влияние на развитие ВП у детей оказывает преморбидный фон. Данные ретроспективного анализа историй болезни показывают (Таблица 5), что у большинства пациентов с ВП преморбидный фон был отягощен (80,3%), тогда как в контрольной группе детей он был снижен (30,0%) ($p < 0,00001$) (ОШ 9,67 95% ДИ 4,39–20,82). Перинатальное поражение центральной нервной системы (ПП ЦНС) достоверно чаще наблюдалось у детей с ВП (53,9%) по сравнению с детьми контрольной группы (30,0%) ($p < 0,05$) (ОШ 2,73, 95% ДИ 1,33–5,61).

На развитие ВП у детей раннего возраста оказывает влияние недоношенность. В группе детей с ВП 37,3% были недоношенными, и у всех этих детей имела место патология со стороны ЦНС. У детей контрольной группы (без ВП) в анамнезе она регистрировалась лишь у 5 (10,0%) из 50 больных, ($p < 0,05$) (ОШ 5,34, 95% ДИ 1,95–14,63). По степеням недоношенности у детей с ВП преобладала II и III степени, у 3 пациентов этой группы (2,9%) регистрировалась IV-я степень недоношенности.

Гипотрофия встречалась значительно чаще в 1 группе (42,2%), причем преимущественно гипотрофия I степени (32,3%). В группе сравнения у 8 из 50 детей без ВП была отмечена гипотрофия I степени.

В соответствии с выраженной тяжестью состояния пациенты с ВП, в основном первого года, были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в первые сутки от момента госпитализации. Дети с ОРВИ без пневмонии лечились в отделении соматического стационара. Достоверно большая длительность госпитализации отмечалась у детей с ВП ($11,96 \pm 1,1$ день), наименьшая – у детей с ОРВИ без пневмонии ($4,4 \pm 0,21$ дня).

Следующим этапом исследования был анализ показателей клинических симптомов у наблюдаемых групп исследования явились и данных объективного обследования в день госпитализации (Таблица 5). Наибольшая тяжесть клинической симптоматики была характерна для детей с ВП. Обращал на себя

внимание уровень температуры тела, которая в день госпитализации у детей с ОРВИ ($38,7 \pm 0,88^\circ\text{C}$) была достоверно выше, чем у детей с ВП ($37,9 \pm 0,60^\circ\text{C}$) ($p < 0,001$).

Тяжесть состояния детей 1 группы была обусловлена острой дыхательной недостаточностью (высокие параметры уровня ЧД – $56,81 \pm 0,74$ /мин, сниженные показатели Sat. O₂ – $< 94,0\%$) и симптомами токсикоза (отказ от еды – 87% , вялость – $39,2\%$, бледность кожного покрова – $81,4\%$, цианоз носогубного треугольника – $45,1\%$, акроцианоз – $28,4\%$, нарушение сознания – $68,6\%$). В результате нашего исследования выявлено наличие в клинической картине у детей раннего возраста бледности кожного покрова (ОШ 22,93 ДИ 95% 9,27–56,73), цианоза носогубного треугольника (ОШ 6,02 ДИ 95% 2,36–15,39) и втяжения межреберий при дыхании (ОШ 4,35 ДИ 95% 1,43–13,21), а также нарушения сознания (ОШ 3,89 95% ДИ 1,91–7,93), отказ от еды (ОШ 16,31% ДИ 3,71–70,07), сухого кашля (ОШ 14,03, 95% ДИ 5,99–32,86), ослабленного дыхания (ОШ 15,67, 95% ДИ 4,58–53,60), влажных, в т. ч. мелкопузырчатых, хрипов (ОШ 16,29, 95% ДИ 4,76–55,75), локальных хрипов (ОШ 24,50, 95% ДИ 3,24–185,10).

По частоте сердечно-сосудистых сокращений достоверных различий у наблюдаемых детей раннего возраста выявлено не было. У детей контрольной группы клинико-лабораторных данных, соответствующих ОДН, установлено не было.

При объективном осмотре у $85,3\%$ детей с ВП, в отличие от детей без пневмонии ($10,0\%$), отсутствовал катаральный синдром (ДИ 95% 17,83–152,87; $p = 0,0001$), отмечались бледность кожного покрова ($81,4\%$; ДИ 95% 9,27–56,73; $p = 0,0002$), цианоз носогубного треугольника ($45,1\%$; ДИ 95% 2,35–15,39; $p = 0,0002$) и нарушение сознания ($68,6\%$; ДИ 95% 1,90–7,73; $p = 0,02$).

При физикальном обследовании у детей с ВП чаще, чем у пациентов II группы, выявляли ослабление дыхания (50% ; ДИ 95% 4,59–53,60; $p = 0,008$), влажные, в т. ч. мелкопузырчатые, хрипы ($50,9\%$; ДИ 95% 4,76–55,75; $p = 0,004$) и локальные хрипы ($63,4\%$; ДИ 95% 3,24–185,10; $p = 0,006$).

Анализируя анамнестические данные, мы установили, что у детей первого года жизни отягощенный преморбидный фон существенно влияет на развитие ВП (ОШ 9,67, 95% ДИ 4,39–20,82). Наибольший риск развития ВП, по нашим данным, имеют недоношенные дети (ОШ 5,34, 95% ДИ 1,95–14,63) с патологией ЦНС (ПП ЦНС различного генеза) (ОШ 2,73, 95% ДИ 1,33–5,61), проживающие в неблагоприятных условиях (общежитие, социально неблагополучные семьи) (ОШ 2,58, 95% ДИ 1,16–5,74). Имело значение и наличие в семье братьев и сестер, посещающих детские образовательные учреждения (42%) (ОШ 2,21, 95% ДИ 0,04–4,74), отсутствие прививки от пневмококковой инфекции (ОШ 0,71, 95% ДИ 0,31–4,92), загрязненная окружающая среда (ОШ 2,48, 95% ДИ 1,11–5,51), а также ранний перевод на смешанное и искусственное питание (ОШ 2,75, 95% ДИ 1,33–5,61).

По данным исследования установлено, что при наличии у ребенка раннего возраста в первые три дня болезни респираторных симптомов с наибольшей вероятностью о наличии ВП среди других объективных показателей свидетельствуют:

- наличие сухого кашля (ОШ 14,03, 95% ДИ 5,99–32,86);
- наличие локальных мелкопузырчатых хрипов при аускультации легких (ОШ 16,29, 95% ДИ 4,76–55,75);
- цианоз носогубного треугольника (ОШ 6,02, 95% ДИ 2,35–15,39);
- нарушение сознания (наличие возбуждения, сонливости, оглушенности) (ОШ 3,88 95% ДИ 1,91–7,93);
- отказ от еды (ОШ 16,31, 95% ДИ 3,71–70,07);
- бледность кожного покрова (ОШ 22,93, ДИ 95% 9,27–56,73).

В результате исследования мы подтвердили литературные данные о том, что ценность отдельных респираторных клинических симптомов для диагностики ВП у детей раннего возраста остается еще проблематичной.

3.4. Этиологическая структура внебольничных пневмоний у детей раннего возраста, проживающих в различных климатографических зонах Республики Дагестан

Всем детям проводили рентгенографию легких, клинический анализ крови в динамике, микробиологическое исследование мокроты (включая микроскопию по Граму) и бронхиальных смывов, бронхоскопию (по показаниям). Для установления современной этиологической структуры ВП проведено бактериологическое исследование смывов с трахеи и мокроты у детей раннего возраста, поступивших на лечение. Из 120 обследованных детей только у 16 (13,3%) больных посев был отрицательным. У 104 (85,8%) высеяна та или иная флора (Таблица 6).

Таблица 6 – Этиологическая структура ВП в различных климатогеографических зонах РД

№	Наименование микроорганизма	Климатогеографические зоны						Всего (n=104)	
		Низменность (n=40)		Низкогорье (n=34)		Среднегорье (n=30)			
		1		2		3			
		Количество выделенных штаммов						абс.	%
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
1.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	22	55,0**	15	44,3	13	43,3	50	48,1
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	10,0***	2	5,9***	2	6,7	8	7,7
	<i>Streptococcus viridans</i>	3	7,5	1	2,9**	2	6,7	6	5,8
2.	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	7,5	3	8,8	4	13,3	10	9,6
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	7,5	2	5,9	2	6,7	6	5,8
3.	<i>St. pneumoniae</i> + <i>Enterobacter spp.</i>	1	2,5	1	2,9	2	6,7	4	3,8
	<i>E. coli</i> + <i>St. pneumoniae</i>			1	2,9	2	6,7	3	2,9
	<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	1	2,5	3	8,8	1	3,3	5	4,8
4.	<i>Enterobacter spp.</i> + <i>Moraxella spp.</i>	0		1	2,9	1	3,3	2	1,9
	<i>Enterobacter spp.</i> + <i>St. viridans</i> + <i>Candida albicans</i>	3	7,5	3	8,8	0		6	5,8
	<i>St. pneumoniae</i> + <i>St. pyogenes</i>					1	3,3	1	0,9
	<i>Haemophilus influenzae</i>	1	2,5	2	5,9	0		3	2,9

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ при сопоставлении сравниваемых групп

Грамотрицательная флора (*Enterobacter spp.*, *E. coli haemolyticus*, *Pseudomonas aeruginosae*) в этиологии ВП выделялась с частотой от 8,8% до 2,9% во всех климатогеографических зонах РД в сочетании с *St. pneumoniae*. В то же время *Pseudomonas aeruginosae* чаще высевался у детей низкогорной зоны (до 8,8%), тогда как у детей, проживающих в низменной и горной зонах, наблюдался соответственно у 2,5,0% и 3,3% детей. *Pseudomonas aeruginosae* высевался у больных детей в возрасте до 1 года и чаще у детей, получивших в роддомах реанимационную помощь, в частности искусственную вентиляцию легких.

Выявлены значительные различия в этиоструктуре ВП при сочетанных инфекциях. Так, при ВП во всех климатических зонах, кроме среднегорной зоны, соответственно преобладали ассоциации *Enterobacter spp.*, *St. viridans*, *Candida albicans*, *Moraxella sp.* (7,5%; 8,8%; 0%). *H. influenzae* выявлен в низменной и низкогорной зоне в единичных исследованиях.

На основании вышеизложенного, следует констатировать, что в целом при ВП у детей раннего возраста во всех климатогеографических зонах в этиоструктуре преобладает стрептококковая инфекция. Она достоверно чаще отмечается при ВП, как у детей до 1 года, так и у детей от 1 до 3-х лет. Имеются значимые различия и в штаммах исследованных микробов. При ВП высевается чаще *St. pneumoniae* (48,1%) во всех климатогеографических зонах. *S. aureus* (13,3%) преобладал среди наблюдаемых в среднегорной зоне. Структура сочетанной микрофлоры также отличается в различных климатогеографических зонах. Следует отметить возрастающую роль в этиологии внебольничных пневмоний *Pseudomonas aeruginosae* в возрасте до 1 года детей, пролеченных ранее в ОРИТ. *H. influenzae* наблюдался у детей в низменной и низкогорной зонах, чаще в возрасте от 1 года до 3-х лет, соответственно у 2,5% и 5,9% больных ВП.

Нами также изучена чувствительность выявленных возбудителей ВП у детей раннего возраста, поступивших в лечебные учреждения г. Махачкалы из различных климатогеографических зон РД (Рисунок 6).

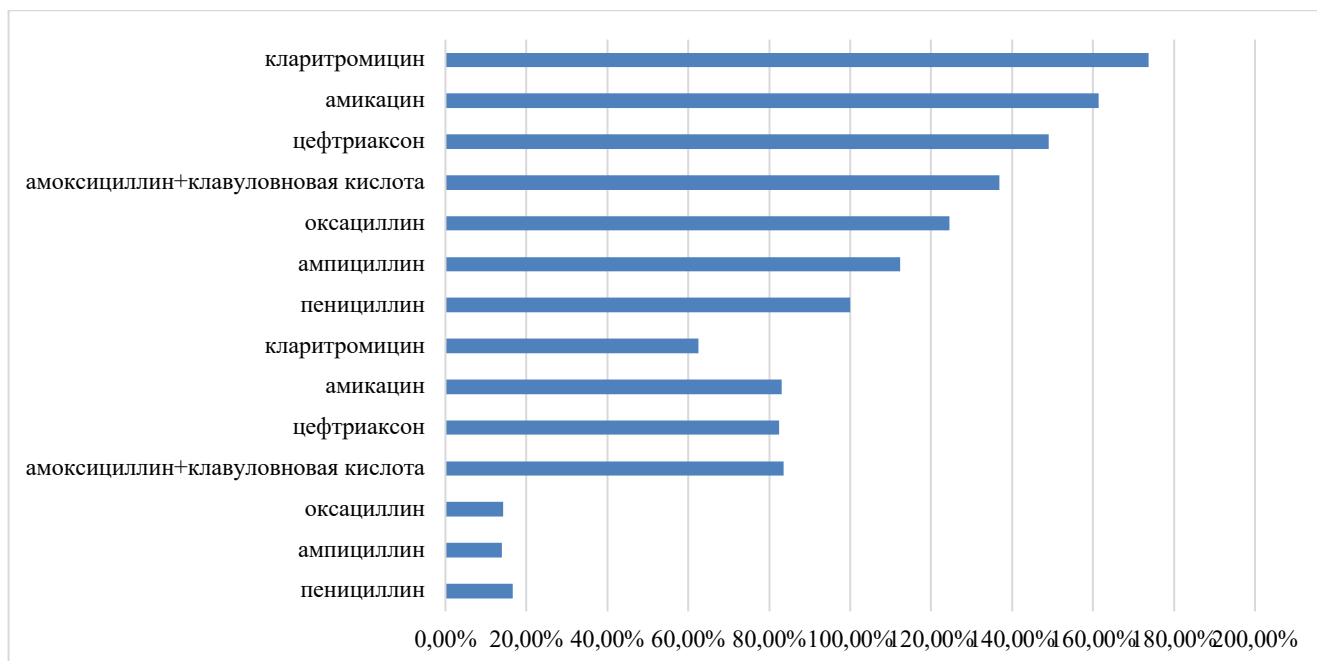


Рисунок 6 – Чувствительность возбудителей к различным препаратам при внебольничных пневмониях у детей раннего возраста (приведены в основном, те антибиотики, к которым штаммы показали более высокую чувствительность)

Как видно из Рисунка 6, этиологически значимые для развития ВП микробы у детей раннего возраста резистентны к пенициллину. Высокая чувствительность определялась к амоксициллину в 83,5%, к цефалоспорином 3 поколения (к цефтриаксону – в 82,5%), фторхинолонам (к ципрофлоксацину – в 83,3%, к офлоксацину – в 88,3%), макролидам (к азитромицину – в 78,9%, кларитромицину – в 62,5%), карбапенемам (к меропенему – в 78,8%), гликопептидам (к ванкомицину – в 95,4%), к ингибиторам β -лактамаз (к тазобактаму – в 83,8%).

Следовательно, для эмпирической антибактериальной терапии ВП можно рекомендовать амоксициллин, защищенные ампициллины, цефалоспорины 3 поколения, макролиды и ванкомицин в моно - или микст-терапии.

Методом ПЦР изучен соскоб со слизистой полости рта у 30 больных с ВП. Положительная ПЦР выявлена только на атипичную микробиоту: хламидии (54,5%) и микоплазмы (27,5%).

Таким образом, изучение этиологической структуры указывает на то, что в современных условиях в целом при ВП у детей раннего возраста во всех климатогеографических зонах с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$)

преобладает стрептококковая микробиота. Из грамположительных бактерий примерно в соотношении 4:1 высевали стрептококки (64,0%) и стафилококки (16,0%, $p < 0,01$). Из стрептококков в обеих группах преобладает штамм *St. pneumoniae* ($p < 0,05$) над *St. pyogenes*. Из Staphylococcus преобладает штамм *St. aureus* над *S. epidermidis* ($p < 0,05$). На 3 месте в этиоструктуре стоит грамотрицательная флора (11,5%): *Enterobacter* (3,8%) и *E. coli* (2,9%) практически в равных соотношениях ($p > 0,05$) и *Pseudomonas aeruginosae* (4,8%), реже отмечается сочетанная флора (8,6%). *Haemophilus influenzae* наблюдался у детей в низменной и низкогорной зоне, чаще в возрасте от 1 года до 3-х лет.

3.5. Клинико-лабораторные особенности внебольничных пневмоний у детей раннего возраста, проживающих в различных климатографических зонах Республики Дагестан

Наш материал включает результаты обследования и лечения 204 детей с внебольничной пневмонией раннего возраста, госпитализированных в ГБУ РД «Республиканский детский пульмонологический центр», отделение детей грудного возраста и отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева», грудное отделение ГБУ РД «Детская городская клиническая больница» г. Махачкала за период с 2016 по 2020 годы из различных климатогеографических зон РД, и позволил получить клиническую характеристику.

Для решения поставленных задач использовались клинико-лабораторный, рентгенологический, микробиологический и иммуносерологический методы диагностики. Критерием отбора являлся клинико-рентгенологический диагноз внебольничной пневмонии. При постановке диагноза использовалась классификация пневмоний, учитывающая форму, течение и наличие осложнений, критерии диагностики острой пневмонии, приведенные в классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей.

Группе детей (52 человека) проводилась иммуносерологическое исследование с целью определения антипневмококковых антител (АТ) в сыворотке крови. Иммуносерологическая диагностика осуществлялась в лабораторном отделении ГБУ РД «Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИД им. С.М. Магомедова», микробиологические исследования мокроты и бронхиального смыва выполнялись в клинко-диагностической лаборатории ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева» и лаборатории микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России.

Для этого были изучены особенности анамнеза, течения беременности, родов, неонатального и постнеонатального периодов у детей, перенесших ВП.

Все больные, которым было проведено комплексное обследование, были распределены по возрасту и полу (Таблица 7).

Таблица 7 – Возраст и пол обследуемых больных ВП в различных климатических зонах РД

Климатические зоны	Возраст				Пол				Всего	
	6 мес. – 1 год (1)		1–3 года (2)		Мальчики (1)		Девочки (2)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Низменность	30	39,5	46	60,5**	48	63,2	28	36,8	76	37,3
Низкогорье	17	29,3	41	70,7**	37	63,8	21	41,4	58	28,4
Среднегорье	31	44,3	39	55,7*	40	57,1	30	42,9	70	34,3
Всего	78	38,2	126	61,8***	125	61,3***	79	38,7	204	100,0

Примечание: * р – статистическая значимость различий между 1 и 2 группами; ** р – статистическая значимость различий между 1 и 2 группами; *** р – статистическая значимость различий между 1 и 2 группами по возрасту и полу

В группе исследуемых детей количество мальчиков, больных ВП, во всех климатических зонах РД достоверно больше, чем девочек, – 61,3% и 38,7% ($p < 0,01$), также почти в два раза преобладали дети в возрасте от 1 года до 3-х лет.

Для объективизации полученных данных обследуемые дети, проживающие в различных климатических зонах РД, были разделены на группы с учетом формы ВП.

Таким образом, в наше исследование вошли дети с очаговым (114 – 55,9%), очагово-сливным (53 – 26,0%) и сегментарным поражением легких (37 – 18,1%) (Приложение В) (Рисунок 7, Таблица 8).



Рисунок 7 – Распределение детей с учетом формы внебольничной пневмонии

Таблица 8 – Распределение наблюдаемых детей по рентгено-морфологическим формам ВП

Форма пневмонии	Климатические зоны						Всего	
	Низменность (1)		Низкогорье (2)		Среднегорье (3)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Очаговая	40	52,6	27	46,5	47	67,1	114	55,9
Очагово-сливная	26	34,2**	14	24,2*	13	18,6	53	26,0
Сегментарная	10	13,2	17	29,3*	10	14,3	37	18,1
Всего	76	100,0	58	100,0	70	100,0	204	100,0

Примечание: * $p_1 < 0,05$ при сравнении 1 и 2 групп детей; ** $p_2 < 0,05$ при сравнении 1 и 3 групп детей; *** $p_3 < 0,05$ при сравнении 2 и 3 групп детей

Как видно из Таблицы 8, очаговая форма ВП чаще наблюдалась во всех климатических зонах РД. Удельный вес очаговой пневмонии среди ВП в различных климатических зонах Дагестана был различным. В условиях низменной зоны она составляла 52,6% от общего числа детей с ВП, у детей, проживающих в низкогорье, – 46,5%, а среди детей, проживающих в среднегорной зоне – 67,1% ($p_{1,3} < 0,05$).

Следующей по частоте встречаемости формой ВП является очагово-сливная пневмония. Так, в низменной зоне очагово-сливная пневмония наблюдалась у 34,2% наблюдаемых больных с ВП, в условиях низкогорья данная форма ВП достоверно реже наблюдалась по сравнению с низменной зоной, но выше, чем у детей, проживающих в условиях среднегорья, и составила 24,2% ($p_3 < 0,05$). В условиях среднегорной зоны очагово-сливная пневмония выявлялась у 18,6% детей.

Сегментарная пневмония была выявлена у 18,1% наблюдаемых больных. Наиболее высокий показатель сегментарной пневмонии наблюдали (29,3%) среди детей раннего возраста, проживающих в низкогорной зоне Дагестана ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$.) В условиях среднегорной зоны сегментарная пневмония встречалась чаще, чем в низменной зоне, и составляла соответственно 14,3% и 13,2% выявленных больных ($p > 0,05$).

Таким образом, в РД заболеваемость ВП достоверно чаще наблюдалась у детей в возрасте от 1 года до 3-х лет. В условиях низкогорья среди детей до 1 года ВП выявлялась реже, в то время как в низменной и среднегорной зонах она преобладала среди этой возрастной группы. У детей в возрасте от 1 года до 3-х лет отмечался рост показателя ВП по мере повышения высоты местности над уровнем моря (соответственно 60,5%; 70,7%; 55,7%), с некоторым снижением в среднегорной климатической зоне. Преобладала очаговая пневмония во всех климатических зонах, преимущественно в среднегорной климатической зоне (67,1%), в низменной зоне и низкогорье чаще встречалась очагово-сливная ВП, сегментарная ВП достоверно чаще выявлялась у детей, проживающих в низкогорной зоне. ВП во всех климатических зонах РД достоверно чаще наблюдалась у мальчиков ($p_1 < 0,05$).

Пневмония – острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, а также инфильтративным изменениям на рентгенограмме. Пневмония – одно из распространенных заболеваний у детей, особенно детей раннего возраста.

В МКБ-10 «Пневмония» кодируется в зависимости от этиологии в рубриках J12– J18 и J10–J11.

В своей работе мы придерживались классификации, предложенной научно-практической программой (клинические рекомендации) по ВП.

Классификация пневмоний.

В используемой в клинической практике классификации учитываются условия инфицирования, рентгеноморфологические признаки различных форм пневмонии у детей, тяжесть, длительность, этиология заболевания и т. д.

По условиям, в которых произошло инфицирование ребенка, выделяют внебольничные (домашние), внутрибольничные (госпитальные) и врожденные (внутриутробные) пневмонии у детей. ВП развивается в домашних условиях, вне лечебного учреждения, главным образом, как осложнение ОРВИ. Внебольничной считается пневмония, возникшая спустя 72 часа после госпитализации ребенка и в течение 72 часов после его выписки. Госпитальные пневмонии у детей имеют наиболее тяжелые течение и исход, поскольку у внутрибольничной флоры нередко развивается резистентность к большинству антибиотиков. Отдельную группу составляют врожденные пневмонии, развивающиеся у детей с иммунодефицитом в первые 72 часа после рождения, и неонатальные пневмонии у детей первого месяца жизни.

В соответствии с поставленными задачами, проведенное проспективное исследование было посвящено сравнительной характеристике клинической картины ВП у детей раннего возраста (от 6 мес. до 1 года и с 1 года до 3-х лет), проживающих в различных климатогеографических зонах РД.

Работа выполнена на клинических базах кафедры факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России: в отделении детей грудного возраста и отделении реанимации и интенсивной терапии ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева», ГБУ РД «Детская городская клиническая больница» г. Махачкалы, ГБУ РД «Республиканский диагностический центр».

Нами проведен анализ клинико-иммунологических особенностей ВП у 204 детей раннего возраста, проживающих в различных климатогеографических зонах РД. Из них мальчиков – 125 (61,3%), девочек – 79 (38,7%). В возрасте от 6 месяцев до 1 года составили 78 (38,2%) детей, от 1 года до 3-х лет наблюдались 126 (61,8%) пациентов. Среди обследованных 76 (37,3%) детей раннего возраста проживали в низменной зоне, 58(28,4%) в низкогорной зоне, и 70(34,3%) в среднегорной зоне РД.

У всех наблюдаемых детей проведен анализ частоты встречаемости клинических симптомов, показателей гемограммы и результатов рентгенографии органов грудной клетки. Начало заболевания сопровождалось симптомами острой респираторной инфекции (ОРИ) у 54 (88,0%) обследованных детей. Сравнительные данные клинических симптомов ВП у детей в зависимости от места проживания представлены в Таблице 9.

На основании данных, представленных в Таблице 9, установлено, что у детей раннего возраста основными клиническими симптомами ВП являлись: интоксикационный синдром – у 204 (100%) детей, проявляющийся с одинаковой частотой во всех 3-х группах, характеризующийся общей слабостью, адинамией, быстрой утомляемостью, повышенной температурой тела, потливостью. Лихорадка отмечалась у 204 (100,0%) детей, также с одинаковой частотой во всех 3-х группах, при этом низкая фебрильная температура регистрировалась у 120 (58,8%) детей раннего возраста. В первой группе низкая фебрильная температура наблюдалась у 40 (52,6%) детей, во второй группе (74,3%, $p_3 < 0,001$) она достоверно отличалась от первой (48,2%, $p_1 > 0,05$). Высокая фебрильная температура была выявлена у 59 (28,9%) детей.

Высокая фебрильная температура у детей первой и второй групп значима отличалась от той, что была у детей третьей группы (соответственно 34,2%, 39,7% и 14,3%; $p_1 > 0,05$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$). У 25 (12,3%) больных детей раннего возраста отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Во всех 3-х группах наблюдаемых детей субфебрильная температура отмечалась почти одинаково.

Таблица 9 – Особенности клинического течения пневмонии у детей раннего возраста в различных климатогеографических зонах РД

Признак		Группы		Низменность (1 группа) (n=76)		Низкогорье (2 группа) (n=58)		Среднегорье (3 группа) (n=70)		Всего (n=204)		p*
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
День от начала заболевания		4,4±2,4		8,0±3,6		5,0±2,6						
Интоксикационный синдром		76	100	58	100	70	100	204	100	p1=1,000		
Лихорадка		76	100	58	100	70	100	204	100			
	Субфебрильная температура	10	13,2	7	12,1	8	11,4	25	12,3	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05		
	Низкая фебрильная температура	40	52,6	28	48,2	52	74,3	120	58,8	p1>0,05 p2<0,001 p3<0,001		
	Высокая фебрильная лихорадка	26	34,2	23	39,7	10	14,3	59	28,9	p1>0,05 p2<0,001 p3<0,001		
Кашель		76	100	58	100	70	100	204	100			
	сухой											
	малопродуктивный	30	39,5	30	51,7	40	57,1	100	49,0	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05		
	продуктивный	46	60,5	28	48,3	30	42,9	104	51,0	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05		
Укорочения легочного звука		30	39,5	26	44,8	28	40,0	84	41,2	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05		

Продолжение Таблицы 9

Признак	Группы		Низменность (1 группа) (n=76)		Низкогорье (2 группа) (n=58)		Среднегорье (3 группа) (n=70)		Всего (n=204)		p*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Наличие локальных влажных хрипов	56	73,7	44	73,6	52	74,3	152	74,5	p1> 0,01 p2> 0,001 p3> 0,05		
Наличие бронхообструктивного синдрома	8	10,5	7	12,1	6	8,6	21	20,6	p1>0,01 p2>0,001 p3>0,05		
Одышка	65	85,5	49	84,5	46	65,7	160	78,4	p1>0,05 p2<0,05 p3<0,05		
Дыхательная недостаточность 1–2ст.	45	34,2	38	65,5	25	35,7	108	52,9	p1<0,01 p2<0,05 p3>0,05		
Дыхательная недостаточность 2–3ст.	9	11,8	11	19,0	8	11,4	28	13,7	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05		
Sat.O ₂ >94	45	34,2	38	65,5	25	35,7	108	52,9	p1<0,01 p2<0,05 p3>0,05		
Sat.O ₂ < 94	9	11,8	11	19,0	8	11,4	28	13,7	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05		

Примечание: n – количество наблюдений, p1 – статистическая значимость различий между 1 и 2 группами, p2 – статистическая значимость различий между 1 и 3 группами, p3 – статистическая значимость различий между 2 и 3 группами

Кашель отмечен у 204 (100%) больных, при этом во всех 3-х группах ($p=1,000$) без достоверных различий. Во всех трех группах малопродуктивный кашель наблюдался у 100 (49,0%) детей, продуктивный кашель был отмечен у 104 (51,0%) больных ($p_3 > 0,05$). Заболевание сопровождалось одышкой у 160 (78,4%) больных детей. Одышка достоверно чаще наблюдалась среди детей первой и второй группы по сравнению с детьми третьей группы ($p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,001$; $p_3 > 0,05$).

При объективном обследовании сочетание локальных перкуторных и аускультативных симптомов регистрировалось у 118 (57,8%) больных, без достоверных различий между группами. При этом укорочение перкуторного звука отмечалось в 84 (41,2%) случаях. При аускультации ослабленное дыхание выявлено у 152 (74,5%) больных, жесткое дыхание – у 190 (93,1%) обследованных. Выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы у 152 (74,5%) детей, рассеянные влажные среднепузырчатые хрипы – у 44 (21,6%) детей, крепитация – у 8 (3,9%) пациентов.

В трех сравниваемых группах оценена частота встречаемости бронхиальной обструкции (БО), которая выявлена у 21 (20,6%) больного, без достоверных различий в сравниваемых группах.

Проведенный анализ показал, что ВП в различных климатогеографических зонах РД протекала с дыхательной недостаточностью (ДН). ДН 1–2 степени была выявлена у 108 (52,9%) наблюдаемых у детей раннего возраста, которые имели $Sat O_2$ более 94 и не нуждались в кислородной поддержке. ДН 1–2 степени значительно отличалась у детей второй группы по сравнению с детьми первой и третьей группы (соответственно – 34,2%, 65,5% и 35,7%; $p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$). ДН 2–3 степени наблюдали у детей с тяжелым течением ВП – 28 человек (13,7%), которые нуждались в кислородной поддержке ($Sat O_2$ менее 94), притом без достоверных различий в сравниваемых группах.

Оценивая внелегочные симптомы ВП, мы не выявили достоверных различий в частоте сердечных сокращений у детей раннего возраста, проживающих в различных климатогеографических зонах РД.

«Золотым стандартом» подтверждения диагноза пневмонии являются инфильтративные изменения на рентгенограмме органов грудной клетки. Рентгенологическая картина объема поражения легочной ткани в сравниваемых группах представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Особенности рентгенологической картины ВП у детей в различных климатогеографических зонах РД

Признак	Низменность (1 группа) (n=76)		Низкогорье (2 группа) (n=58)		Среднегорье (3 группа) (n=70)		Всего (n=204)		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Очаговая инфильтрация	33	43,4	37	63,8	41	58,5	111	54,4	p1=0,103 p2=0,547 p3=0,247
Очагово-сливная инфильтрация	34	44,8	4	6,9	20	28,6	58	28,4	p1=0,001 p2=0,007 p3=0,002
Сегментарная локализация	9	11,8	17	29,33	9	12,9	35	17,2	p1=0,012 p2=0,022 p3=0,853
Правосторонняя локализация	54	71,0	36	62,1	48	68,6	138	67,7	p1=0,273 p2=0,441 p3=0,107
Левосторонняя локализация	10	13,2	5	8,6	14	20,0	29	14,2	p1=0,241 p2=0,034 p3=0,266
Двусторонняя локализация	12	15,8	17	29,3	8	11,4	37	18,1	p1=0,725 p2=0,132 p3=0,334

Примечание: n – количество наблюдений, p1 – статистическая значимость различий между 1 и 2 группами, p2 – статистическая значимость различий между 1 и 3 группами, p3 – статистическая значимость различий между 2 и 3 группами, p – уровень значимости различий. Применен точный критерий Фишера

По данным Таблицы 10 анализ рентгенологического обследования детей 1 группы выявил очаговую пневмонию у 33 (43,4%) больных, преимущественно пневмококковой этиологии (77,5%) очагово-сливную – у 34 (44,8%) пациентов, в этиологии возникновения, которой присутствовали сочетания *St. pneumoniae*

(44,1%), *St. pyogenes* (29,4%) и ассоциации бактерий (20,1%), и сегментарную – у 9 (11,8%) больных.

По локализации в 64 (84,2%) случаях отмечался односторонний характер процесса, правое легкое было поражено у 54 (71,1%) детей ($p=0,0001$), левое – в 10 (13,2%) случаях, двусторонний процесс диагностирован у 12 (15,8%) пациентов первой группы.

По рентгеноморфологическим признакам у пациентов второй группы очаговые пневмонии наблюдались у (63,8%) ($p<0,05$), очагово-сливные пневмонии – у 4 (6,9%), сегментарные – у 17 (29,3%), чаще, чем у детей, проживающих в низменных и среднегорных зонах. С односторонней локализацией внебольничная пневмония была у 41 (68,9%) ребенка раннего возраста; во второй группе наблюдалась несколько реже, чем в первой группе, без достоверных различий. Правостороннее поражение легкого наблюдали у 36 (62%), левостороннее – у 5 (8,6%), т. е. в 2–2,5 раза меньше, чем в других группах. Двусторонняя локализация пневмонии диагностирована у 17 (29,3%) пациентов второй группы.

В третьей группе по рентгенологическим данным преобладала пневмония с очаговой инфильтрацией – у 58,5%, очагово-сливная регистрировалась у 20 (28,6%) детей, сегментарная у 9 (12,9%) наблюдаемых. Преимущественно у 62 (88,6%) детей раннего возраста наблюдались пневмонии односторонней локализации, правое легкое было поражено у 48 (68,6%), левое – у 14 (20,0%), двустороннее поражение легких диагностировали у 8 (11,4%) пациентов третьей группы (Рисунок 8).

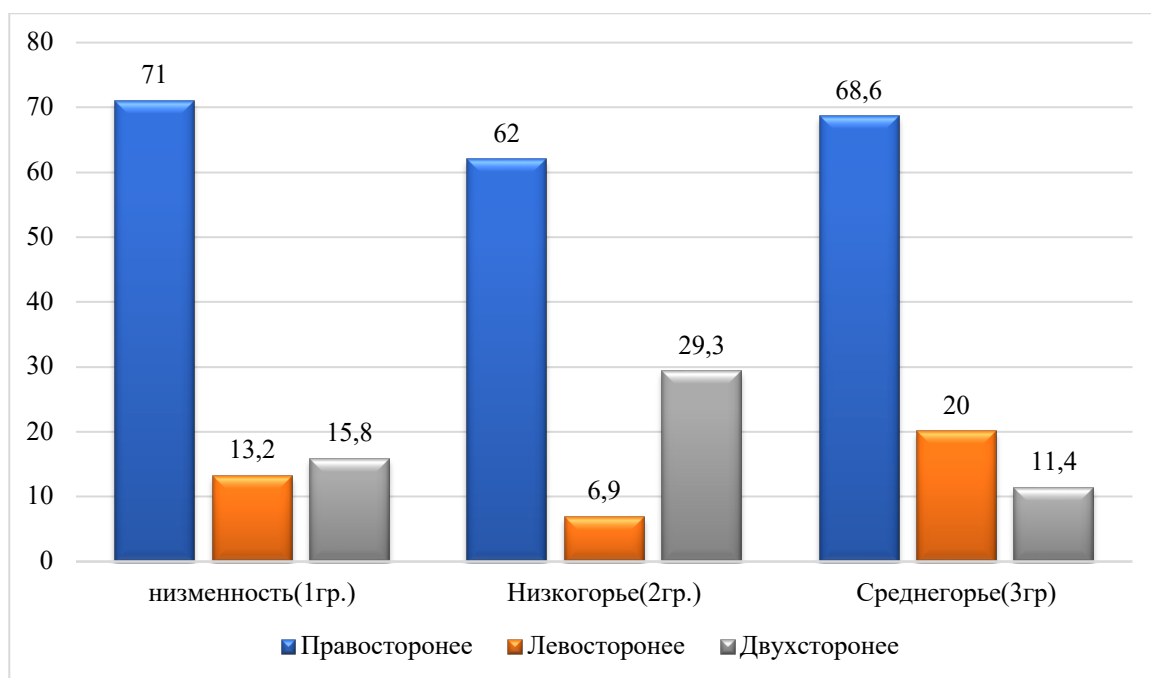


Рисунок 8 – ВП у детей в различных климатогеографических зонах РД

Наиболее вероятным возбудителем данных форм пневмоний были *St. pneumoniae* (40,0%), *Streptococcus pyogenes* (26,7%), *St. aureus* (10,0%) и ассоциации бактерий (13,3%) (Таблица 11).

Таблица 11 – ВП в зависимости от вероятного возбудителя

Форма \ Возбудитель	Очаговая (n=40)		Очагово-сливная (n=34)		Сегментарная (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>St. pneumoniae</i>	31	77,5	15	44,1	10	33,3
<i>H. influenzae</i>	2	5,0	1	2,9	2	6,7
<i>St. aureus</i>	0				3	10,0
<i>M. catarrhalis</i>	2	5,0	1	2,9	1	3,3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	2,5	10	29,4	8	26,7
Ассоциации	4	10,0	7	20,1	6	20,0

Изменения гемограммы в первые три дня заболевания у детей с внебольничными пневмониями отражены в Таблице 12.

Таблица 12 – Характеристика показателей гемограммы у детей в различных климатогеографических зонах РД

Показатели \ Группы	Низменность (1 группа) (n=76)		Низкогорье (2 группа) (n=58)		Среднегорье (3 группа) (n=70)		Всего (n =204)		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Лейкоцитоз	64	84,2	42	72,4	50	71,4	156	76,5	p1=0,189 p2=0,015 p3=0,063
Нейтрофилез	76	100	58	100	70	100	100	100	p1=1,000 p2=1,000 p3=1,000
Лейкопения	12	15,8	16	27,6	20	29,8	48	23,5	-
Лимфоцитоз	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Ускорение СОЭ	74	97,3	58	100	68	97,1	200	98,0	p1=0,214 p2=0,195 p3=0,934
Гипохромия по МСН	67	88,2	52	89,7	61	87,1	180	88,2	p1=0,786 p2=0,194 p3=0,853
Микроцитоз по МСУ	38	50	30	51,7	34	48,6	102	50,0	p1=0,844 p2=0,864 p3=0,723
Анемия I степени	38	50	30	51,7	34	48,6	102	50,0	p1=0,844 p2=0,864 p3=0,723
Анемия II степени тяжести	14	18,4	3	5,2	11	15,7	28	13,7	p1=0,023 p2=0,058 p3=0,665
Анемия III степени тяжести	3	3,9	1	1,7	0	0	4	2	p1=0,454 p2=0,251 p3=0,094

Примечание: n – количество наблюдений, p1 – статистическая значимость различий между 1 и 2 группами, p2 – статистическая значимость различий между 1 и 3 группами, p3 – статистическая значимость различий между 2 и 3 группами, p – уровень значимости различий. Применен точный критерий Фишера

Как видно из Таблицы 12, лейкоцитоз нами отмечен во всех группах наблюдаемых больных. Внебольничная пневмония у детей раннего возраста во всех климатических зонах протекала с нейтрофилезом. Повышенное СОЭ выявлено у 200 (98,0%) больных, без достоверных различий по группам в зависимости от расположения местности над уровнем моря.

Гипохромия по показателю МСН имела место в 180 (88,2%) случаях и отмечалась у 67 (88,2%) больных, проживающих в низменной зоне, у детей низкогорной зоны показатель составил 89,7%, примерно такой же (87,1%) как у детей из среднегорной климатической зоны, без достоверных различий в сравниваемых группах. Микроцитоз зарегистрирован у 50% детей низменной зоны, в низкогорье – у 30 (51,7%) больных, среднегорной зоне – у 34 (48,6%) детей, без достоверных различий по возрастным группам. Анемия легкой степени отмечалась у 102 (50,0%) больных. Между возрастными группами не установлено достоверных различий по частоте встречаемости анемии.

Длительность пребывания больных детей раннего возраста в стационаре была в среднем $13 \pm 1,4$ дней, без достоверных различий в наблюдаемых группах.

Таким образом, течение ВП у всех обследованных больных сопровождалось фебрильной температурной реакцией, симптомами интоксикации в виде слабости, нарушения аппетита. Преобладание низкой фебрильной температуры наблюдалось у детей, проживающих в низкогорье, высокая фебрильная температура в большей степени была характерна для детей низменной и низкогорной зон, в отличие от детей, проживающих в среднегорной зоне. Локальные физикальные изменения в легких отмечались у 74,5% пациентов, без достоверных различий от места проживания. По данным рентгенографии органов грудной клетки, воспалительная инфильтрация носила преимущественно очаговый характер (82,8%) с правосторонней локализацией у 67,6% обследованных. Изменения в гемограмме характеризовались лейкоцитозом у 76,5% детей, нейтрофилезом – в 100% случаев, повышением СОЭ у 98,0% больных; у детей всех возрастных групп с одинаковой частотой отмечались: лейкоцитоз, нейтрофилез ($p > 0,05$). Анемия легкой степени отмечалась

у 102 (50,0%) больных. Между возрастными группами не установлено достоверных отличий по частоте встречаемости анемии.

3.6. Иммунологические особенности внебольничных пневмоний у детей раннего возраста, проживающих в различных климатографических зонах Республики Дагестан

Тяжелое течение пневмонии, характерные изменения в анализе крови, тяжелый преморбидный фон – все это указывало на то, что у детей с внебольничной пневмонией грудного и раннего возраста возможно значительное снижение иммунитета. С целью изучения иммунного статуса обследовано 120 детей грудного и раннего возраста. С внебольничной пневмонией наблюдали 90 детей и 30 без внебольничной пневмонии, проживающих в различных климатических зонах РД, причем в каждой климатической зоне по 30 детей с ВП. Полученные данные представлены в Таблице 13.

Данные Таблицы 13 свидетельствует о том, что если у детей, проживающих, в низменной зоне, отмечены незначительные снижения на уровне лишь клеточного иммунитета (CD3, CD4, CD25, CD71), то у детей, проживающих в горной местности, снижены как показатели клеточного, так и показатели гуморального иммунитета. Наиболее сильное снижение наблюдается на уровне клеточного иммунитета: CD4 – в 1,2 раза ниже нормальных значений, CD16 и CD25 – в 2 раза ниже нормальных значений. Иммунограмма также показывает тенденцию к снижению иммуноглобулинов.

Проведенный анализ иммунограммы обследованных детей, проживающих в различных климатогеографических зонах, дает основание предположить об изменениях в иммунном ответе. При легком течении пневмонии в первую очередь реагируют компоненты клеточного иммунитета, которые представлены сниженными CD3, CD4, CD25, CD71. Усугубление заболевания приводит к истощению CD8, CD16, CD20. При тяжелом течении пневмонии включается

гуморальный иммунитет, что приводит к изменениям в клиническом анализе крови – лейкоцитозу, увеличению зрелых и незрелых форм нейтрофилов.

Таблица 13 – Показатели клеточного и гуморального иммунитета у детей с ВП, проживающих в различных климатических зонах ($M \pm m$)

Климатические зоны Показатели	Дети без ВП (n=30)	Низмен- ность (n=30)	Низкогорье (n=30)	Среднегорье (n=30)	p
CD3 (%)	43,4±1,2	42,3±1,2	42,6±1,2	40,4±0,4	p1>0,05 p2>0,05 p3<0,05
CD4 (%)	28,5±3,2	28,3±0,9	26,9±0,9	24,5±0,9	p1>0,05 p2>0,05 p3<0,05
CD8 (%)	16,6±2,3	18,6±0,8	17,2±0,7	14,2±0,7	p1>0,05 p2<0,001 p3<0,001
CD16 (%)	11,4 ±1,37	9,4±0,6	8,8±0,5	5,2±0,4	p1>0,05 p2<0,001 p3<0,001
CD19 (%)	22,1±3,2	19,8±0,8	18,7±0,8	15,3±0,7	p1>0,05 p2<0,05 p3<0,001
CD25 (%)	18,9±0,9	17,1±0,7	16,6±0,8	13,0±0,7	p1>0,05 p2<0,01 p3<0,001
CD71 (%)	11,3±3,5	21,9±0,9	18,5±0,8	15,4±0,7	p1<0,05 p0<0,01 p3<0,001
IgA (г/л)	1,53±0,9	1,3±0,2	1,25±0,2	1,2±0,2	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05
IgM (г/л)	1,27±0,1	1,2±0,2	1,15±0,2	1,1±0,2	p1>0,05 p2>0,05 p3<0,05
IgG (г/л)	11,5±0,4	11,4±0,6	11,0±0,6	10,4±0,6	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05

Примечание: p1 – статистическая значимость различий между 1 и 2 группами, p2 – статистическая значимость различий между 1 и 3 группами, p3 – статистическая значимость различий между 2 и 3 группами, p – уровень значимости различий

Таким образом, идет мобилизация всех ресурсов организма. Выявленная картина иммунологических сдвигов у жителей, проживающих в низкогорных и среднегорных условиях Дагестана, не может быть интерпретирована прямолинейно и упрощенно в терминах «повышение» или «понижение». В условиях гор происходит перестройка системы иммунитета и формирование новой «нормы», адекватной средовым условиям. При этом одни звенья иммунитета могут быть снижены, другие, напротив, повышены. В природных условиях среднегорья и высокогорья происходит интегральное влияние на организм многих слагающих компонентов горного климата при ведущем значении горной гипоксии.

Следовательно, можно констатировать, что у детей грудного и раннего возраста с внебольничной пневмонией, проживающих в различных климатических зонах, имеет место вторичный иммунодефицит различной степени выраженности.

В связи с важной ролью интерлейкинов в реализации бронхолегочного воспалительного процесса и степени его выраженности было проведено исследование уровней интерлейкинового (IL-1,6,8) статуса. Обследованы 50 детей с различными формами ВП в остром периоде и в периоде разрешения болезни. С очаговой пневмонией – 20 детей (1 группа), очагово-сливной пневмонией – 15 детей (2 группа), и сегментарной пневмонией – 15 детей (3 группа). Группу сравнения составили 20 детей без клинических проявлений пневмонии (Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у детей при различных клинических формах ВП (пг/мл)

Показатель	Группы			Контрольная группа (n=20)
	1 (n=20)	2 (n=15)	3 (n=15)	
IL-1	3,93±0,19*	5,1±0,6**	7,4 ±0,7**	1,1±0,3
IL-6	8,2±0,6*	9,4±0,8**	11,6±0,8***	3,5±0,4
IL-8	73,5±1,9*	77,4±2,3**	80,2±2,3***	40,5 ±1,4

Примечание: * p <0,05 – при сравнении 1 группы и здоровых детей; ** p <0,05 – при сравнении 2 группы и здоровых детей; *** p <0,001 при сравнении 3 группы и здоровых детей

Полученные нами результаты соответствуют литературным данным и подтверждают, что при отсутствии острого воспаления значения интерлейкинов остаются на низком уровне. IL-1 у детей с очаговой внебольничной пневмонией превысил показатели здоровых детей более чем в 3 раза и составил в среднем $3,93 \pm 0,19^*$ пг/мл. При очагово-сливной пневмонии и сегментарной внебольничной пневмонии у детей данный показатель также повышался. Чем тяжелее протекает пневмония у детей, тем выше показатель IL. Высокое содержание IL-6, IL-8 отмечено при сегментарных пневмониях и очагово-сливных внебольничных пневмониях у детей, проживающих во всех климатогеографических зонах РД (соответственно $9,4 \pm 0,8$; $11,6 \pm 0,8$) и контрольной группе ($3,5 \pm 0,4$ и $(40,5 \pm 1,4)$ ($p < 0,001$).

Высокие значения IL-1 и IL-6, IL-8 в сыворотке крови свидетельствуют об их активном участии в регуляции воспалительных процессов у детей с ВП.

Достоверные повышения данных цитокинов при пневмонии, возможно, позволят их использовать в качестве диагностических маркеров легочного воспаления. Повторно проведенное исследование IL-1, IL-6, IL-8 через 10 дней в фазе разрешения пневмонии у детей грудного и раннего (до 3 лет) возраста выявило существенное снижение показателей IL-1, IL-6, IL-8, но до показателей интерлейкинов из группы контроля все же они не опустились. Стабилизация показателей их происходит в более поздние сроки.

Таким образом, проведенный анализ иммунограммы обследованных детей с ВП, проживающих в различных климатогеографических зонах, дает основание предположить о возникающих у них изменениях иммунном ответе. При легком течении пневмонии в первую очередь реагируют компоненты клеточного иммунитета. При тяжелом течении пневмонии включается гуморальный иммунитет, что приводит к лейкоцитозу, увеличению зрелых и незрелых форм нейтрофилов. Данное состояние можно расценить как состояние вторичного иммунодефицита, оно более выражено у тех детей, которые проживают выше уровня моря. Также выявлено, что содержание IL-1, IL-6, IL-8 повышаются в сыворотке крови в зависимости от площади очага воспаления, тяжести течения ВП.

У наблюдаемых детей при очагово-сливной и сегментарной внебольничной пневмонии достоверно содержание их повышалось. Полученный результат изменения содержания интерлейкинов в крови у детей с ВП можно рекомендовать в качестве маркера диагностики и контроля лечения острых воспалительных заболеваний бронхолегочной системы.

ГЛАВА 4. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ

Существенный прогресс в понимании этиологии и патогенеза ВП, достигнутый в последние десятилетия, позволил выработать стандарты медикаментозного лечения внебольничной пневмонии. Основным направлением базисной медикаментозной терапии в лечении ВП является терапия, способствующая эрадикации возбудителя, что вполне оправдано с точки зрения современных взглядов на сущность заболевания. При этом сложность, многообразие, взаимозависимость механизмов легочного воспаления, участие разнообразных систем организма в их реализации обуславливают поиск средств не только этиотропного, но и патогенетического воздействия при ВП [43].

Результаты собственных исследований, изложенные в предшествующих главах настоящей работы, раскрывающие клинические формы и типы возбудителя, а также изменения в иммунной системе и системе цитокинового статуса при ВП у детей грудного и раннего (до трех лет) возраста, определили и пути поиска соответствующих средств и методов коррекции терапии.

Одной из проблем современной педиатрии, использующей большой арсенал лекарственных препаратов, является их побочное и токсическое действие на организм больного ребенка и уровень резистентности возбудителя. В связи с этим педиатру необходимо находить различные методы, которые могли бы существенно повысить эффективность лечения и оптимизировать результаты проводимой терапии у детей с ВП.

В начале исследования мы изучили, как соответствует существующим клиническим рекомендациям Российского респираторного общества, Межрегионального педиатрического респираторного общества (2012 г., 2015 г. с дополнениями 2020 г.) тот спектр антибактериальных препаратов, который назначается на стационарном этапе при среднетяжелом и тяжелом течении ВП.

С целью оценки соответствия существующим рекомендациям антибактериальной терапии, назначенной на догоспитальном этапе и при

поступлении в стационар, и эффективности стартовой антибиотикотерапии у детей раннего возраста с ВП в условиях стационара, нами проведено проспективное наблюдательное исследование. Проанализирована антибактериальная терапия у 90 детей в возрасте от 6 месяцев до 3-х лет, госпитализированных с установленной на основании клинических и рентгенологических данных внебольничной пневмонией в ГБУ РД «Республиканский детский пульмонологический центр» г.Махачкала, отделение детей грудного возраста и отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева», грудное отделение ГБУ РД «Детская городская клиническая больница» г. Махачкала.

Наблюдали детей с ВП в возрасте от 6 месяцев до 1 года – 30 (33,3%) больных, в возрасте от 1 года до 3-х лет – 60 (66,7%). Мальчиков было 56 (62,2%), девочек – 34 (37,8%). Госпитализированные дети имели разную тяжесть течения ВП. Со среднетяжелым течением было 75 (83,3%), с тяжелым течением – 15 (16,7%) пациентов. На амбулаторном этапе антибактериальные препараты получали 58 (64,4%) детей. Проведенный анализ показал, что врачи амбулаторного звена не выделяют типичную и вызванную атипичными микроорганизмами пневмонию, соответственно, не делают различий и в терапии, проводимой при типичной и атипичной ВП. На амбулаторном этапе антибактериальную терапию в основном получали дети в возрасте от 1 года до 3-х лет. Детей в возрасте от 6 месяцев до 1 года сразу направляли на госпитализацию, и противомикробную терапию они получали уже в стационаре. В качестве меры по снижению младенческой смертности МЗ РД обязывает детей до 1 года с ВП госпитализировать в стационары.

Спектр антибиотиков, используемых при ВП у больных на амбулаторном лечении, представлен на Рисунке 9.

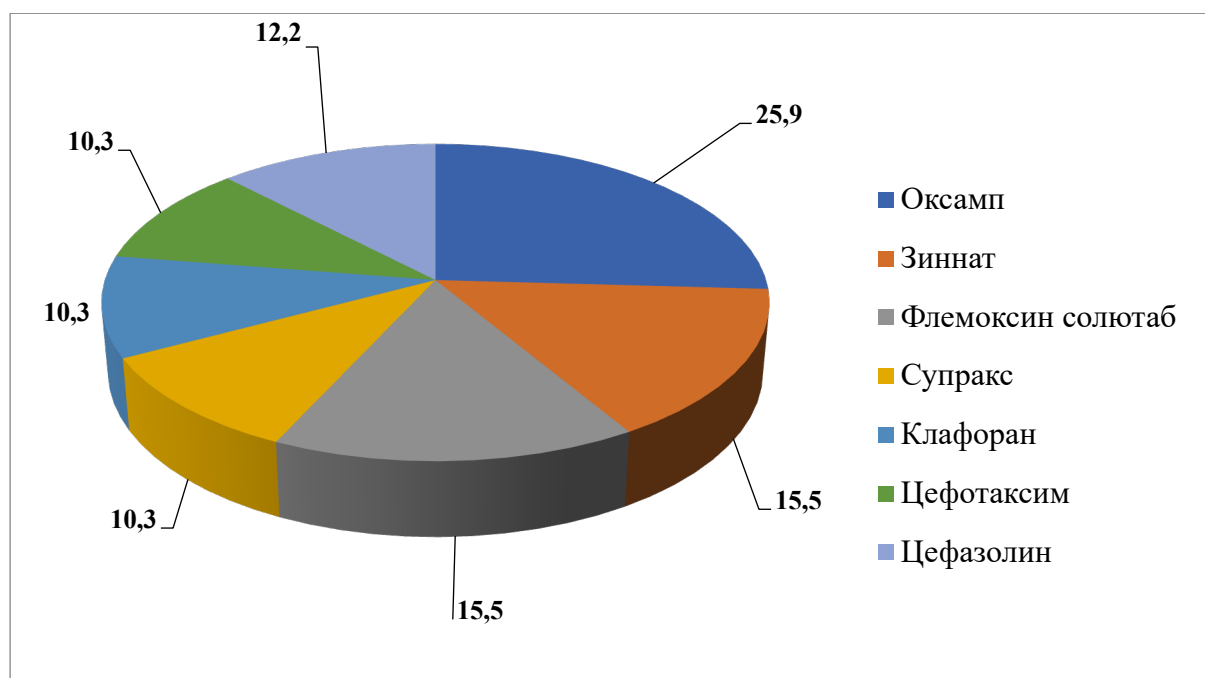


Рисунок 9 – Варианты антибиотиков, назначаемых детям от 6 месяцев до 3 лет больным ВП на амбулаторном этапе лечения

Как видно из Рисунка 9, врачами амбулаторного звена наиболее часто назначались полусинтетические пенициллины, в частности ампициллин+оксациллин (25,9%), препарат, который не рекомендован в качестве первой линии терапии при ВП. Цефалоспорины 3 поколения парентерально получала треть больных (30,9%).

Амоксициллин (флемоксин солютаб), рекомендованный как международными, так и отечественными согласительными документами как препарат первой линии при ВП, был назначен только 15,5% пациентам с ВП.

Проведенный анализ лечения ВП на амбулаторном этапе показал, что соответствие рекомендациям имело место у 46,4% детей. Госпитализированные дети с ВП в стационаре получали этиотропную антибактериальную терапию, которая назначалась с момента поступления с учетом предполагаемого возбудителя ВП.

Спектр антибиотиков, назначенных больным при ВП на этапе стационарного лечения, представлен на Рисунке 10.

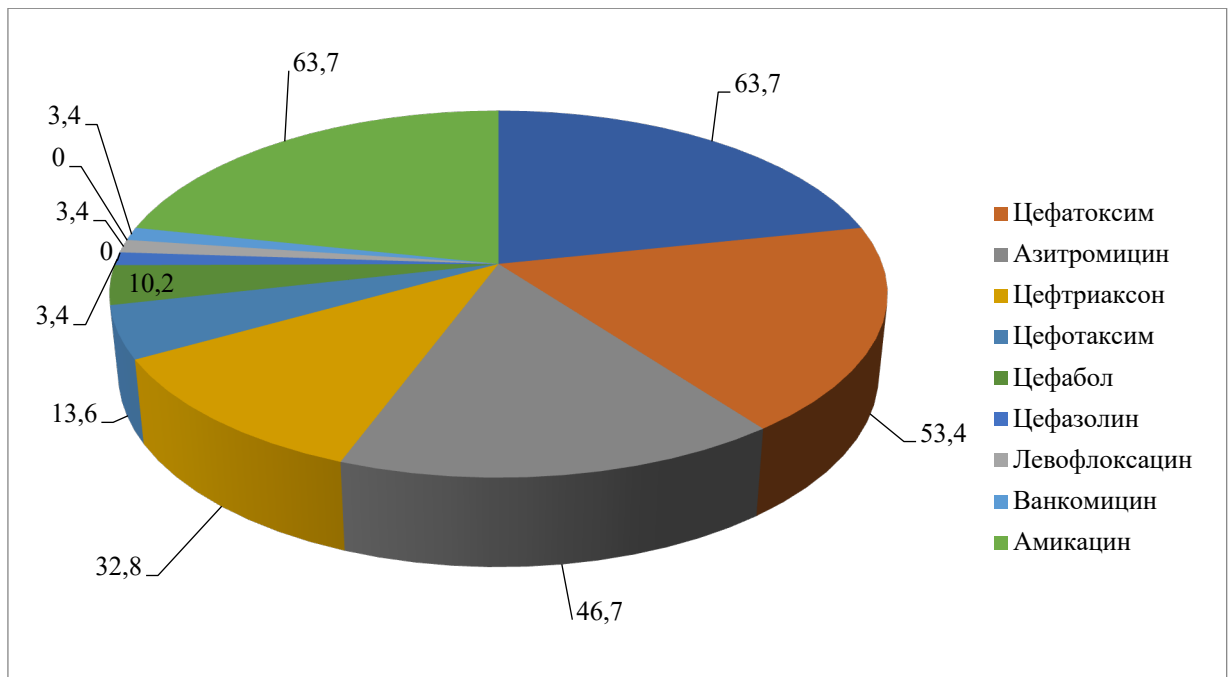


Рисунок 10 – Спектр антибиотиков, назначаемых больным ВП на стационарном этапе лечения

Как видно из Рисунка 10, среди назначаемых препаратов на этапе стационарного лечения, чаще всего применялся амикацин (63,7%), препарат, который не действует на бактерии, обуславливающие развитие ВП, в частности на *St. pneumoniae*. Широко назначались препараты цефалоспоринового ряда 3 поколения парентерально: чаще цефотоксим (53,4%), цефтриаксон (32,8%).

На стационарном этапе лечения ВП, вызванной классическими бактериями, часто использовали препараты из группы макролидов (азитромицин – 46,7%), хотя известно о росте резистентности пневмококков к этим препаратам. Полученные нами данные позволяют охарактеризовать спектр назначений антибактериальных препаратов у детей, госпитализированных по поводу ВП. Выявлено, что при лечении ВП на этапе стационарного лечения детям не назначали амоксициллин, амоксициллин/клавуланат внутрь или внутривенно. Сразу назначали цефалоспорины 3 поколения парентерально в виде монотерапии или в сочетании с амикацином или азитромицином. Антибиотики в виде одного препарата получали 6 детей (10,3%), 2 антибиотика получали 46,6% детей, 3 антибактериальных препарата назначались 20 (34,5%) детям. 5 (8,6%) пациентов с тяжелым течением ВП получали 4 антибиотика. Из муколитических средств использовали ингаляции с

амброксолом, по показаниям больным назначали отхаркивающие препараты (микстура с алтеем, термопсисом), а при наличии синдрома бронхиальной обструкции в терапию включали бронходилататоры (ингаляции с беродуалом, ипратропия бромидом и др.). Кроме того, широко использовались лечебная физкультура и массаж грудной клетки. При наличии у ребенка признаков атопии назначалась гипоаллергенная диета. Средний срок пребывания больных в стационаре составил $12,9 \pm 0,8$ дней, что согласуется с медико-экономическими стандартами (приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 411 от 08.06.2007 г.).

Проведенный анализ использования различных антибактериальных препаратов на стационарном этапе лечения ВП показал, что во всех климатогеографических зонах РД в детских лечебных учреждениях, где получают лечение по поводу ВП, наблюдается несоответствие спектра назначаемых антибактериальных препаратов на амбулаторном и стационарном этапах при среднетяжелом и тяжелом течении ВП существующим Клиническим рекомендациям Российского респираторного общества, Общероссийского педиатрического респираторного общества (2010 г., 2012 г., 2015 г. с дополнением 2020 г.)

Полученные данные явились основанием для срочного повышения знаний педиатров в области применения антибактериальных препаратов при лечении ВП как на этапе амбулаторного, так и на этапе стационарного лечения, а также для разработки алгоритма лечения ВП у детей раннего возраста (Рисунок 11) и повсеместного внедрения клинических рекомендаций по лечению ВП у детей.

С учетом предписаний принятого алгоритма лечения ВП при назначении комплексной терапии необходимо предусмотреть вопрос и о совместимости отдельных компонентов. Важно применять такие средства, лечебное действие которых суммируется с целью усиления их эффективности. Антибиотики оказывают решающее влияние на прогноз пневмонии, поэтому при достоверном диагнозе или у больного в тяжелом состоянии с вероятным диагнозом их следует назначать незамедлительно.



Рисунок 11 – Алгоритм антибактериальной терапии ВП у детей раннего возраста

В реальной клинической практике, особенно в амбулаторных условиях, чаще назначают антибактериальные препараты эмпирически. Принципы эмпирической терапии: раннее назначение антибиотиков с учетом наиболее вероятного возбудителя и его чувствительности в регионе, возраста больного, наличие фоновых заболеваний, токсичность и переносимость антибактериальных препаратов для конкретного пациента.

Госпитализированным детям с сопутствующими заболеваниями или получавшим антибиотики в последние 3 месяца назначали ингибитор-защищенный антибиотик или цефуроксим парентерально в сочетании с макролидом. Пациентам, переведенным в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), назначают цефалоспорины 3–4 поколения или карбапенемы в сочетании с макролидом. Антибактериальные препараты в стационаре назначались в течение первых 2 часов после госпитализации и в течение одного часа от момента поступления в ОРИТ.

В случае парентерального назначения антибиотиков использовали ступенчатую терапию – двухэтапное применение антибиотиков: переход с парентерального введения на пероральный прием после улучшения состояния пациента (обычно через 2–3 дня после начала лечения). Это приводит к уменьшению стоимости лечения и сокращению сроков пребывания в стационаре при сохранении высокой эффективности проведенной терапии.

Оптимальным вариантом ступенчатой терапии является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же антибиотика. Возможно применение АБ, близких по антимикробным свойствам, например, ампициллин–амоксициллин; цефотаксим или цефтриаксон–амоксициллин/клавуланат.

Оценка эффективности применения антибиотиков проводилась через 48 ч от ее начала. В случае недостаточности или отсутствия эффекта необходима коррекция – замена антибиотика или добавление второго препарата. Длительность антибактериальной терапии определялась тяжестью и течением заболевания, а также наличием фоновых заболеваний. При внебольничных пневмониях, вызванных типичными бактериями длительность терапии, обычно составляла 7–10

дней, атипичными бактериями – 10–14 дней. Антибактериальная терапия завершилась через 3–4 дня при нормализации температуры тела. В последние годы наблюдается тенденция к сокращению курсов использования антибактериальных препаратов даже при тяжелом варианте течения ВП.

Таким образом, результат внедрения алгоритма лечения внебольничной пневмонии в практику детских лечебных учреждений РД, в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями, отражен в Таблице 15.

Таблица 15 – Антибактериальная терапия ВП в сравнении до и после применения алгоритма лечения

Критерий	АБТ ВП в амбулаторных условиях				АБТ ВП в стационаре			
	до		после		до		после	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Несоответствие клиническим рекомендациям лечения ВП	48	53,3	16	17,8	66	73,3	4	4,4
Соответствие клиническим рекомендациям лечения ВП	42	46,7	74	82,2	24	26,7	86	95,6

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ при сопоставлении сравниваемых групп

Как видно из Таблицы 15, после применения алгоритма лечения внебольничной пневмонии как на этапе амбулаторного, так и на этапе стационарного лечения и после проведенных образовательных мероприятий процент несоответствия лечения внебольничной пневмонии утвержденным клиническим рекомендациям уменьшился. Так на амбулаторном этапе несоответствие лечения ВП клиническим протоколам выявлено у 17,8% пролеченных детей, в то же время в стационаре данный показатель лечения ВП и его соответствия клиническим протоколам достиг 95,6% у наблюдаемых детей раннего возраста.

ГЛАВА 5. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ, ОСЛОЖНЕННЫХ И С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ У ДЕТЕЙ

Необходимость назначения иммунозаместительной терапии у детей до 3 лет определяется тяжестью течения пневмонии и наличием факторов, способствующих снижению иммунной защиты.

На фоне тяжелого течения бактериальной инфекции у части больных острыми гнойными деструктивными пневмониями в остром периоде заболевания отмечается угнетение противоинфекционного иммунитета: преимущественно за счет фагоцитарного звена иммунитета и умеренного снижения количества иммуноглобулинов (чаще А класса). У детей раннего возраста наблюдается транзиторное снижение гуморального иммунитета, в связи, с чем при тяжелых деструктивных пневмониях в этой возрастной группе показано назначение с иммунозаместительной целью стандартных иммуноглобулинов для внутривенного введения (октагам, интраглобин) в терапевтических дозах 0,5 гр/кг массы тела, 2–3 введения через день или ежедневно [32, 92].

Необходимость назначения иммунозаместительной терапии у детей до 3-х лет определяется тяжестью течения пневмонии и наличием факторов, способствующих снижению иммунной защиты. Так как этиология пневмоний в данной возрастной группе представлена преимущественно пневмококком, гемофильной палочкой или другими грамотрицательными микробами, целесообразно назначать обогащенный антителами класса М (Ig) пентаглобин в дозе 5 мл/кг массы тела курсом в 2–3 введения ежедневно или через день. В иммуноглобулинах класса М сконцентрированы антитела к грамотрицательным возбудителям и к эндотоксину грамотрицательных бактерий.

Известно, что пентамерная структура антител класса М определяет более сильную агглютинацию бактериальных антигенов, что способствует более активному уничтожению и элиминации бактерий.

В настоящее время в комплексной терапии детей с инфекционными процессами широко применяют препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения (интратект, интраглобин, октагам, гамунокс, иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения и др.). Обогащенные иммуноглобулины для внутривенного введения – препараты ВВИГ, содержащие антитела класса IgG и обогащенные антителами классов IgM и IgA (пентаглобин). Специфические, или гипериммунные, иммуноглобулины для внутривенного введения – препараты ВВИГ, содержащие антитела класса IgG, при этом их концентрация против определенных возбудителей значительно выше, чем в стандартных иммуноглобулинах (неоцитотект, неогепатект и др.), содержащих в высоких концентрациях IgG (интраглобин и др.) или IgM (пентаглобин и др.) [92].

В нашем исследовании для лечения очагово-сливной, лобарной деструктивной внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с клиническими проявлениями инфекционно-септического шока применяли только препараты, содержащие IgM в повышенном количестве. При этом необходимо учитывать, что рецепторы для IgM имеются на Т-хелперах, поэтому применение его имеет не только быстрый клинический эффект, связанный с элиминацией возбудителя, но и со стимуляцией «долговременного» иммунного ответа.

В научно-практической программе Общероссийского респираторного педиатрического общества (2020 г.) выделяют следующие факторы риска развития деструкции легких:

- лобарный инфильтрат;
- синпневмонический плеврит;
- ранний возраст;
- начало АБ терапии спустя 13 суток с момента заболевания;
- наличие болевого синдрома;
- серый цвет кожи;
- лейкоцитоз более $15,0 \times 10^9/\text{л}$;
- «застывший» инфильтрат на рентгенограмме грудной клетки.

«Первичные» острые гнойные деструкции легких (в отличие от «вторичных» септических пневмоний) развиваются по ходу течения вирусно-бактериальных пневмоний. Поэтому в анамнезе всех больных начало заболевания было связано, как правило, с ОРВИ: субфебрилитет с более или менее выраженными катаральными проявлениями со стороны верхних дыхательных путей. На 2–5 сутки температура нарастает до фебрильной и, как проявление дыхательной недостаточности, появляется одышка. Важно отметить, что признаком истинной одышки (в отличие от тахипноэ, связанного с гипертермией) является нарушение соотношения частоты дыхания и пульса (1:2–2,5), которое в норме равно 1:4–1:4,5.

Большой удельный вес ВП, появление осложнений, формирование затяжного течения диктуют необходимость разработки таких лечебно-профилактических мероприятий, которые оказывают влияние на возбудителей заболевания, способствуют стимуляции иммунологических защитных механизмов организма и повышают его реактивность. Тяжесть течения и исход острой пневмонии определялся состоянием иммунной системы. При снижении иммунитета развивается вирулентность микробов, устойчивость их к антибиотикам и, следовательно, уменьшается эффективность антибактериальной терапии, усугубляется тяжесть воспалительных процессов в поврежденных органах. В последние годы появились работы, свидетельствующие о положительном влиянии иммуноглобулинов.

Так как этиология ВП в данной возрастной группе представлена преимущественно пневмококком, гемофильной палочкой или другими грамотрицательными микробами, целесообразно назначать обогащенный антителами класса М (Ig) пентаглобин в дозе 5 мл/кг массы тела курсом в 2–3 введения ежедневно или через день. В иммуноглобулинах класса М сконцентрированы антитела к грамотрицательным возбудителям и к эндотоксину грамотрицательных бактерий. Известно, что пентамерная структура антител класса М определяет более сильную агглютинацию бактериальных антигенов, что способствует более активному уничтожению и элиминации бактерий. До идентификации микробной этиологии процесса в целях пассивной

противоинфекционной иммунотерапии при необходимости следует применять нативнотамороженную донорскую плазму.

На небольшой группе детей, больных тяжелой осложненной деструктивной ВП, мы проанализировали эффект применения пентаглобина на фоне комплексной терапии (антибактериальная терапия (АБТ), противокашлевые, отхаркивающие, инфузионная терапия и т. д.). Препарат получали 15 детей: 1 группа, с тяжелой осложненной деструктивной ВП, в возрасте от 6 месяцев до 3-х лет. Дети до одного года составляли 60%. Все дети получали пентаглобин в разгар болезни в дозе 5 мл/кг массы тела курсом в 3 введения ежедневно. Контрольная группа – 15 детей (2 группа) – была сопоставима с основной группой по возрасту, полу, по нозологическим формам и тяжести процесса. Они получали отечественный стандартный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения в терапевтических дозах 0,5 гр/кг массы тела курсом в 3 введения через день. Негативной реакции на введение препаратов иммуноглобулинов не было отмечено.

Критерии включения: все пациенты в возрасте от 6 месяцев до 3-х лет с установленным диагнозом ВП тяжелая осложненная форма.

Критерии исключения:

- нежелание родителей ребенка на участие в исследовании или на выполнение требований исследования;
- возраст менее 6 месяцев и более 3-х лет;
- дети с неосложненной ВП.

Критерии исключения: решение родителей ребенка прекратить участие в исследовании при отсутствии положительной динамики после комплексной терапии в течение 14 дней.

Все пациенты находились на стационарном лечении в отделении детей грудного возраста и отделении реанимации и интенсивной терапии ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева», грудном отделении ГБУ РД «Детская городская клиническая больница» г. Махачкала.

Таблица 16 – Сравнительная характеристика клинических проявлений и показателей гемограммы, иммунограммы, рентгенологических данных у детей с тяжелой осложненной ВП при госпитализации

Группы Признаки	1 группа (n=15)		2 группа (n=15)		Всего (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лейкоцитоз	13	86,7	12	80,0	25	83,3
Нейтрофилез	13	86,7	12	80,0	30	100
Лейкопения	2	13,3	3	20,0	5	16,7
Лимфоцитоз	0	0	0	0	0	0
Ускорение СОЭ	14	93,3	14	93,3	28	93,3
Гипохромия по МСН	13	86,7	12	80,0	25	83,3
Микроцитоз по МСУ	8	53,3	7	46,7	15	50,0
Анемия I степени	8	53,3	7	46,7	15	50,0
Анемия II степени тяжести	3	20,0	2	13,3	5	16,8
Анемия III степени тяжести	2	13,3	3	20,0	5	16,7
Анемии не было	2	13,3	3	20,0	5	16,7
t° > 38,5	13	86,7	13	86,7	26	86,7
ЧД в мин > 60	15	100	15	100	30	100
ЧСС в мин > 160	15	100	15	100	30	100
Бледность кожного покрова, абс, (%)	15	100	15	100	30	100
Цианоз носогубного треугольника, абс, (%)	15	100	15	100	30	100
Акроцианоз, абс. (%)	15	100	15	100	30	100
Кашель сухой	2	13,3	2	13,3	4	13,3
Кашель влажный	13	86,7	13	86,7	26	86,7
Втяжение межреберий, абс, (%)	15	100	15	100	30	100

Продолжение Таблицы 16

Признаки	1 группа (n=15)		2 группа (n=15)		Всего (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ослабление дыхания (%)	13	86,7	13	86,7	26	86,7
Влажные мелкопузырчатые хрипы, абс, (%)	8	53,3	7	46,7	15	50,0
Очагово-сливная ВП	12	80,0	13	86,7	15	50,0
Поражение нескольких сегментов	3	20,0	2	13,3	5	16,7
Поражение одной доли легкого	12	80,0	11	73,3	23	86,7
Двустороннее поражение легких	3	20	4	26,7	7	23,3
ДН 1–2	5	33,3	6	40,0	11	36,7
ДН 2–3	10	66,7	9	60,0	19	63,3
SatO ₂ (%) <92	15	100	15	100	30	100
IgA	1,2 ± 0,2					
IgM	1,1 ± 0,2					
IgG	10,4 ± 0,6					
CD3	40,4 ± 0,4					
CD4	24,5 ± 0,9					
CD19	14,2 ± 0,7					
CD 25	5,2 ± 0,4					
CD 71	15,3 ± 0,7					

Из Таблицы 16 следует, что средние величины клинических данных, лабораторных и иммунологических показателей детей практически одинаковы, что указывает на однородность состояний больных детей в обеих подгруппах.

Клиническими особенностями тяжелой осложненной ВП у детей явились в остром периоде заболевания отчетливо выраженные признаки микробного токсикоза: бледность кожного покрова, вялость, снижение реакции на внешние раздражители, тахикардия и приглушенность сердечных тонов, у части детей –

метеоризм, сухость слизистых оболочек, обложенность языка, продолжительная лихорадка, сохраняющаяся более 5 дней, интенсивное укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, отсутствие хрипов в зоне поражения, развитие дыхательной недостаточности 2–3 степени, что проявляется, прежде всего, снижением легочно-сердечного индекса до соотношения 1:2 – 1:2,5. Однако, поскольку в большинстве случаев процесс локализовался с одной стороны, поэтому дыхательная недостаточность носила субкомпенсированный характер.

Со стороны гемограммы отмечались проявления, характерные для тяжелой бактериальной инфекции: высокий лейкоцитоз (83,3%) со сдвигом нейтрофильной формулы влево (100%), снижение гемоглобина, высокая СОЭ.

Физикальная и рентгенографическая симптоматика ВП соответствовала проявлениям долевого поражения легких в виде плевропневмонии, чаще справа. Инфильтративно-деструктивные легочные формы наиболее часто характеризовались клинической картиной полисегментарной верхнедолевой пневмонии с более или менее выраженным реактивным плевритом: перкуторно на стороне поражения отмечалось выраженное укорочение тона по переднебоковой поверхности в проекции верхней доли (кпереди от среднеподмышечной линии). По заднебоковой поверхности в средних и нижних отделах перкуторный тон был укороченным в меньшей степени. При аускультации в проекции верхней доли дыхание практически не проводилось или на фоне жесткого резко ослабленного дыхания выслушивались единичные крепитирующие и мелкопузырчатые хрипы. На рентгенограмме грудной клетки в прямой проекции имели место полисегментарная инфильтрация верхней доли и в различной степени выраженные проявления реактивного плеврита. Зачастую инфильтрат имел характер «лобита» – с провисанием нижнего контура верхней доли.

Сравнительная эффективность применения внутривенного иммуноглобулина (пентаглобин) в терапии тяжелой осложненной внебольничной пневмонии оценивалась по клиническим параметрам, динамике лабораторных показателей: общего анализа крови, биохимических параметров (АЛТ, АСТ, С-реактивный белок, щелочная фосфатаза, общий белок, глюкоза, холестерин),

иммуноглобулинов, сатурации кислорода, рентгенологической картины. Лабораторные исследования проводились нами в динамике трижды: при поступлении, на 7, 14 день пребывания и при клиническом выздоровлении. На 7–11 сутки от начала терапии проводим всем детям рентген-контроль. Оценка сатурации кислорода проводилась ежедневно.

Обратное развитие клинических симптомов в первой группе сопровождалось более благоприятными сдвигами показателей гемограммы и характеризовалось достоверным ($p < 0,05$) снижением активности воспалительного процесса по основным параметрам уже к 7 дню (Таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительные результаты иммунозаместительной терапии у детей с тяжелой осложненной ВП

Наименование параметров	Первая группа		Вторая группа		p
	7 день	21 день	7 день	21 день	
Температура снизилась	10 (66,7%)**	14 (93,3)**	7 (46,7%)	12 (80,0)	p1= 0,000023; p2=0,000554
Симптом интоксикации	11 (73,3%)**	15 (100%)	9 (60,0%)	15 (100,0%)	p1 = 0,000275; p2=1,0000
Одышка	13 (86,7%)**	15 (100)	11 (73,3%)	14 (93,3%)	p1= 0,000326; p2=0,058693
Кашель	11 (73,3%) *	15 (100)	10 (66,7%)	15 (100,0%)	p1= 0,019728; p2=1,0000
Снижение гемоглобина	7 (46,7)%	1 (6,7%)	10 (66,7%)***	2 (13,3%)***	p1=0,00001; p2=0,00004
Лейкоцитоз	10 (66,7%)***	3 (20,0%)***	12 (80,0%)	6 (40,0%)	p1=0,000216; p2=0,000001
Нейтрофилез	8 (53,3%)***	2 (13,4%)***	10 (66,7%)	5 (33,3%)	p1=0,000063; p2=0,000001
Палочкоядерный сдвиг	13 (86,7%)	1 (6,7%)*	11 (73,3%)	4 (26,7%)	p1=0,000326; p2=0,0001
Лимфопения	3 (20,0%)	0	5 (33,3%)*	3 (20,0%)	p1=0,00001; p2=0,0000
Лимфоцитоз	3 (20,0%)***	8 (53,3%)*	2 (13,4%)	7 (46,7%)	p1=0,000209; p2=0,017888
Ускорение СОЭ	12 (88,0%)**	2 (13,4%)	10 (66,7%)	4 (26,7%)*	p1=0,000209; p2=0,00017

Примечание: p1 – статистическая значимость различий показателей между 1 и 2 группами на 7 день от начала лечения, p2 – статистическая значимость различий между 1 и 2 группами на 21 день от начала лечения, p – уровень значимости различий

При этом к 21 дню у всех детей, независимо от проводимого лечения, отмечалась нормализация показателей периферической крови. Особый интерес представляли результаты проведенного в динамике рентгенологического исследования органов грудной клетки (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительная динамика рентгенологической картины ВП у детей исследуемых групп к 7 и 21 дню госпитализации

Данные \ Группы	1 группа		2 группа		p
	7 день	21 день	7 день	21 день	
	абс. %	абс. %	абс. %	абс. %	
Без динамики	3 (20,0%)	0	9 (60,0%)*	3 (20,0%)*	p1=0,021900 p2=0,0000
Положительная динамика	12 (88,0%)*	15 (100%)*	6 (40,0%)	9 (55,0%)	p1=0,011703 p2=0,00169
Разрешение	0	15 (100%)*	0	12 (88,0%)	p1=0,00000 p2=0,00000

Примечание: p1 – статистическая значимость различий показателей между 1 и 2 группами на 7 день от начала лечения, p2 – статистическая значимость различий между 1 и 2 группами на 21 день от начала лечения, p – уровень значимости различий

Как видно из Таблицы 18, на 7 сутки положительная динамика воспалительного процесса в легких в первой группе пациентов фиксировалась у 12 (88,0%) больных, в то время как во второй группе сравнения у 6 (40,0%) ($p < 0,001$).

Напротив, отсутствие достоверных рентгенологических изменений в первой группе на 7 сутки отмечалось у 3 (20,0%) детей, тогда как во второй группе положительной динамики не отмечено у 9 (60,0%) пациентов. На 21 сутки положительная динамика воспалительного процесса в легких в первой группе наблюдалась у 15 (100,0%) с последующим разрешением, в то время как во второй группе положительный эффект наблюдался у 9 (60,0%) детей. Трое детей из второй группы продолжали лечение и с положительной динамикой были выписаны на 27 сутки. На 21 день терапии оценка результатов применения внутривенного иммуноглобулина (пентаглобин) в комплексном лечении тяжелой осложненной внебольничной пневмонии показала ее высокую эффективность, что проявилось полным исчезновением инфильтрации у 15 (100,0%) детей, тогда как в второй

группе их число было достоверно ниже ($p < 0,05$) – 12 (88,0%) пациентов. Проведенная оценка иммунного статуса в динамике показала, что иммунозаместительная терапия внутривенным иммуноглобулином (пентаглобин) в более ранние сроки восстанавливает как клеточный, так и гуморальный иммунитет (Таблица 19).

Таблица 19 – Сравнительная динамика иммунного статуса тяжелой ВП у детей исследуемых групп к 21 дню госпитализации

Показатель \ Группа	1 группа		2 группа		P
	До лечения	21 день госпитализации	До лечения	21 день госпитализации	
IgA г/л	1,2±0,2	1,8±0,2*	1,2±0,2	1,5±0,3	p1=0,043222; p2=0,41268
IgM г/л	1,1±0,2	2,2±0,4*	1,1±0,2	1,3±0,2	p1=0,020597; p2=0,48559
IgG г/л	10,3±0,6	13,3±0,9***	10,3±0,6	12,8±0,9	p1=0,009; p2=0,286
CD3 %	40,4±0,4	44,4±1,7*	40,4±0,4	42,6±1,6	p1=0,030034; p2=0,193365
CD4 %	24,5±0,9	28,6±1,4*	24,5±0,9	26,4±1,3	p1=0,020422; p2=0,263645
CD8%	15,7±0,4	18,8±1,1*	15,7±0,4	16,4±1,0	p1=0,013339; p2=0,56586
CD16%	8,1±0,7	10,8±0,8*	8,1±0,7	10,7±0,8*	p1=0,017153; p2=0,021250
CD19 %	14,2±0,7	21,4±1,2***	14,2±0,7	16,1±1,1	p1=0,000019; p2=0,156585
CD25 %	13,4±0,4	18,0±1,0**	13,4±0,4	15,7±1,1*	p1=0,00215; p2=0,059778
CD71 %	15,5±0,7	18,5±1,0*	15,5±0,7	17,3±1,0	p1=0,020690; p2=0,151881

Примечание: p1 – статистическая значимость различий показателей между 1 и 2 группами на 7 день от начала лечения, p2 – статистическая значимость различий между 1 и 2 группами на 21 день от начала лечения, p – уровень значимости различий

Данные Таблицы 19 свидетельствуют, что использование внутривенного иммуноглобулина пентаглобина при тяжелой осложненной ВП у детей первой группы достоверно увеличивает количество лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19,

CD71), тогда как у детей второй группы, хотя и отмечается рост перечисленных показателей, но не достоверно.

Со стороны гуморального иммунитета у детей первой группы наблюдалось достоверное увеличение уровней IgM и IgG ($p < 0,001$).

Таким образом, применение внутривенного иммуноглобулина пентаглобина в большей степени приводит к сокращению длительности течения тяжелой пневмонии, количества принимаемых антибиотиков и сроков пребывания детей в стационаре, чем при применении человеческого внутривенного иммуноглобулина. По окончании курса лечения пентаглобином уже на 5 сутки отмечалось купирование воспалительных изменений и нормализация формулы крови с достоверным увеличением числа лимфоцитов, а при применении человеческого внутривенного иммуноглобулина данные изменения возникли лишь на 10 сутки лечения. Применение пентаглобина приводило к увеличению количества CD3-лимфоцитов, нормализации иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), достоверному увеличению уровней IgM и IgG. При применении человеческого внутривенного иммуноглобулина так же отмечалось возрастание перечисленных показателей, однако в меньшей степени.

В качестве примера приводим следующий *клинический случай*.

Больной М., поступил в стационар в возрасте 1 года 2 месяцев.

Рожден от IV беременности, II срочных родов. Масса при рождении 3000 г, длина 50 см. Ребенок был оценен по шкале Апгар на 7–8 баллов.

Беременность матери протекала на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода, в связи с чем дважды была госпитализирована по поводу угрозы прерывания беременности. У беременной отмечалась анемия, уровень гемоглобина был 85 г/л, цветной показатель 0,7, количество эритроцитов 3,5 млн. Наряду с анемией, во время беременности отмечались неоднократные обострения хронического пиелонефрита

Вследствие отсутствия молока у матери ребенок с рождения был на искусственном вскармливании. Первый год жизни он был под наблюдением невролога, получал терапию с целью дегидратации и улучшения микроциркуляции

головного мозга. Несмотря на проводимую терапию в возрасте 6 месяцев у ребенка отмечалось отставание нейropsychического и физического развития. Кроме того, ребенок неоднократно болел ОРВИ и бронхитом.

При поступлении в стационар родители предъявляли жалобы на повышение температуры тела, кашель с трудно отделяемой мокротой, одышку, цианоз носогубного треугольника, языка и губ, отсутствие аппетита, беспокойство, слабость, недомогание, сонливость и заторможенность.

Со слов матери, заболевание началось остро с повышения температуры до $37,9^{\circ}\text{C}$, появления сухого кашля, одышки, необильного отделяемого из носа серозно-слизистого характера.

Ребенок был госпитализирован в ГБУ РД «Детская городская клиническая больница» г. Махачкала на 5 сутки от начала заболевания в связи с ухудшением состояния. Ребенок был в контакте с больным ОРВИ. При поступлении общее состояние было крайне тяжелым, тяжесть была обусловлена дыхательной недостаточностью и выраженными симптомами общей интоксикации. Ребенок реагировал на осмотр с некоторой задержкой. Менингеальные симптомы отсутствовали. Температура тела – $39,9^{\circ}\text{C}$. Кожные покровы бледные с мраморным рисунком, отмечался общий цианоз, цианоз носогубного треугольника, языка и губ. Подкожно-жировой слой на конечностях отсутствовал, на животе и туловище был снижен. Тургор мягких тканей был несколько снижен. Масса тела при осмотре – 8 кг, рост 78 см, что указывало на наличие гипотрофии II степени.

Отмечалось прорезывание нижних центральных резцов. Пальпировались подчелюстные, шейные и паховые лимфоузлы до II размеров, эластичные, подвижные, единичные. Зев гиперемирован. Видимые слизистые оболочки бледного розового цвета, кайма губ сухая, покрытая корочкой снаружи.

У ребенка в момент осмотра стонущее дыхание с выраженным втяжением нижней части грудной клетки и с участием вспомогательной мускулатуры. Частота дыхания – 80 в минуту. Одышка смешанного характера. При перкуссии местами со стороны спины было укорочение легочного звука, больше справа. При аускультации выслушивалось ослабленное дыхание справа в нижних и средних

отделах легкого. Тоны сердца были приглушены, частота сердечных сокращений была 160 ударов в минуту – тахикардия. Живот симметрично участвовал в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступала из-под края реберной дуги на 2 см. селезенка не пальпировалась. Стул был жидкий, без патологических примесей. Мочеиспускание – без изменений.

Рентгенографическое обследование выявило усиление прикорневого рисунка справа, особенно в нижней доле правого легкого, где определялись инфильтративные тени очагово-сливного характера, синусы свободные, органы средостения не смещены (Рисунок 12).

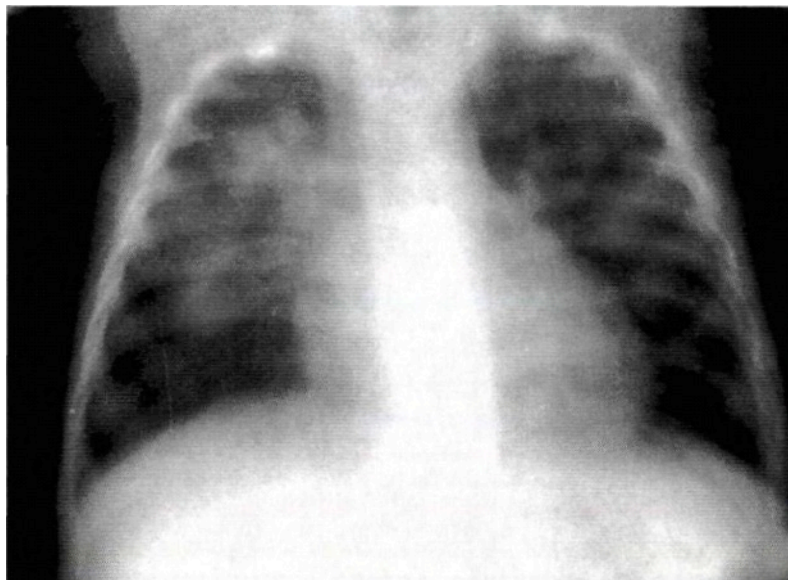


Рисунок 12 – Рентгенограмма грудной клетки больного М. в прямой проекции

В общем анализе крови отмечались анемия, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом формулы, повышенное СОЭ: эритроциты – $3,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 79 г/л, ЦП – 0,7, тромбоциты – 280×10^9 , лейкоциты – $14 \times 10^9/л$, палочкоядерные – 7%, сегментоядерные – 54%, лимфоциты – 34 %, моноциты – 4%, СОЭ – 21 мм/ч.

При исследовании гуморального иммунитета было выявлено снижение уровня IgG ($10,3 \pm 0,6$ г/л) и IgA ($1,1 \pm 0,2$ г/л), что указывало на острый процесс, содержание IgM в пределах $1,2 \pm 0,2$ г/л. Консультация отоларинголога выявила острый ринофарингит.

На основании жалоб, анамнеза, осмотра, инструментальных и лабораторных методов обследования был поставлен следующий клинический диагноз: Правосторонняя очагово-сливная пневмония, осложненная ДН III степени, ИТШ II–III ст., сопутствующие заболевания: острый ринофарингит, дефицитная анемия смешанной этиологии, дистрофия по типу гипотрофии II степени, смешанной этиологии.

Ребенок в течение 2 дней получал общепринятую терапию, включавшую антибиотики (кларитромицин, цефтриаксон в возрастной дозировке), муколитическую терапию. В первые же дни после поступления в связи с тяжестью состояния, ребенку назначена иммунозаместительная терапия внутривенно пентаглобин в дозе 5 мл на кг массы внутривенно №3, через день. Наряду с основным лечением проводилась коррекция фоновых состояний. К 6 суткам состояние улучшилось (температура нормализовалась, симптомы интоксикации прошли, физикальные данные почти исчезли. Анализ крови в пределах нормы показал нормализацию показателей лейкоцитов и СОЭ, на повторной рентгенограмме через 2 недели очаги воспаления почти рассосались. Ребенок был выписан на 22 сутки под наблюдение участкового педиатра. Сатурация в пределах 99–100.

Таким образом, проведенный анализ использования различных антибактериальных препаратов на стационарном этапе лечения ВП показал, что во всех климатогеографических зонах РФ в детских лечебных стационарах, где получают лечение по поводу ВП, наблюдается несоблюдение рекомендаций Российского респираторного общества, Общероссийского педиатрического респираторного общества, особенно при использовании спектра антибактериальных препаратов, назначаемых при среднетяжелом и тяжелом течении ВП. Полученные данные явились основанием для срочного повышения знаний педиатров в области применения антибактериальных препаратов при лечении ВП как на этапе амбулаторного, так и на этапе стационарного лечения, а также для повсеместного внедрения клинических рекомендаций и алгоритма лечения по внебольничным пневмониям у детей. В комплексную терапию очагово-сливных, лobarных тяжелых

форм ВП, осложненных дыхательной недостаточностью, инфекционно-токсическим шоком, целесообразно назначать с иммунозаместительной целью внутривенный иммуноглобулин, обогащенный IgM (пентаглобином).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пневмонии у детей в настоящее время являются актуальной проблемой практического здравоохранения [1, 15, 16, 19, 23, 35, 36, 51, 54, 67]. Пневмония по-прежнему остается одним из наиболее широко распространенных инфекционных заболеваний с серьезным прогнозом. У пациентов детского возраста в течение последних лет пневмонии занимают одно из ведущих мест в структуре бронхолегочной патологии. Несмотря на высокую эффективность лечения антибактериальными препаратами, пневмонии остаются в ряду 10 важнейших причин смертности в экономически развитых странах [64]. В мире ежегодно пневмонией болеют 4 млн детей и подростков, а в России около 200 тысяч [22, 26]. По данным зарубежных исследователей, заболеваемость пневмонией составляет приблизительно 20% у детей первого года жизни, 40–80% – у детей дошкольного возраста [211, 215]. В школьном и подростковом возрасте ее частота снижается до 10%. В России заболеваемость пневмонией, согласно исследованиям, проведенным с должным рентгенологическим контролем, находится в пределах 4–17% у детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет с максимумом в возрасте 1–3 года [29, 86, 137, 138, 139].

В отечественной литературе вопросы частоты обнаружения, особенностей клинической картины и лечения пневмоний, вызванных микробными ассоциациями, освещены недостаточно [37, 61, 64, 70]. В 60–80% случаев назначение стартовой терапии при острых пневмониях бывает неэффективным, неправильно выбирается доза препарата, кратность его введения, что в итоге определяет тенденцию к затяжному процессу течения пневмоний и частым осложнениям, таким как ателектаз и плеврит. В связи с этим часто назначают повторные, не всегда этиотропно обоснованные курсы антибактериальной терапии, что выявляет острую необходимость в бактериологическом подборе антибактериальных средств.

Одним из путей решения этих проблем является анализ клинико-бактериологических и иммунологических характеристик течения пневмоний на современном этапе с учетом возраста, особенностей проявления

заболевания на верифицированном материале климатогеографических условий проживания пациентов.

В доступной литературе отсутствуют детальная характеристика патологического процесса, анализ этиологических факторов, клинических особенностей течения пневмонии у детей раннего возраста и состояния иммунной системы при болезнях органов дыхания у детей, проживающих в различных климатогеографических зонах.

Поэтому остается актуальным изучение этиологии, критериев клинической характеристики, иммунного статуса при пневмонии у детей, проживающих в различных климатогеографических зонах Республики Дагестан. Практически неизученным является в этом регионе влияние горноклиматических факторов на развитие ВП, на их течение и эффективность лечения различных форм ВП.

В связи с этим цель нашей работы состояла в том, чтобы установить клинико-этиологические, иммунологические особенности течения ВП у детей раннего возраста в РД и разработать алгоритм выбора антибактериальной терапии.

Задачи исследования:

1. Установить заболеваемость ВП у детей раннего возраста на территории РД за 5 лет (2016–2020 гг.).
2. Выявить факторы риска развития и диагностическую значимость клинических симптомов ВП у детей раннего возраста.
3. Определить этиологическую структуру ВП по результатам бактериологического исследования мокроты, бронхо-смывов (клеточный состав) и серологического исследования крови у детей.
4. Изучить и сопоставить клинические и иммунологические изменения при ВП у детей раннего возраста, проживающих в различных климатогеографических зонах РД.
5. Оценить эффективность и обосновать назначения антибактериальной и иммунозаместительной терапии в комплексном лечении тяжелой ВП у детей.

Для решения поставленных задачи нами изучена заболеваемость ВП детей в возрасте от 6 месяцев до 3-х лет, проживающих в различных

климатогеографических зонах РД: в среднегорной зоне РД – Рутульский, Чародинский, Хунзахский, низкогорной – Казбековском, Кайтагском, Буйнаксий районы, и низменной зоне – Кизлярский, Тарумовским, Дербентский районы и г. Махачкала.

Население РД, по данным Росстат по РД, к началу 2020 года составило 3063885 жителей, в том числе детей и подростков 886359, что составляет 28,9%. В РФ это самый высокий показатель соотношения детского населения к взрослому.

В качестве источников информации использованы следующие документы МЗ РД: «Статистический талон для регистрации уточненных заключительных диагнозов» (форма № 025/у); «Статистическая карта выбывшего из стационара» (форма №066/у); «Акт записи о смерти»; «Доклад о состоянии здоровья населения РД за 2016–2020гг.».

По РД заболело ВП в возрасте от 0 до 17 лет в 2016 г. 2598 детей, в 2020 г. – 2703 ребенка, что составило соответственно 289,8 и 291,3 на 100 тыс., среди детей до 1 года ВП встречалась соответственно у 604,1 и 636,3 на 100 тыс. детей. По данным анализа видно некоторое снижение заболеваемости в 2016 г. В последующие 2016–2020 гг. показатель заболеваемости ВП имел тенденцию к повышению.

У детей до 1 года ВП наблюдалась в 2 раза чаще и имела тенденцию к приросту ежегодно до 2020 г. в 1,1 раза, в 2020 г. темп прироста снижался на 1,2 раза и составил 636,3 на 100 тыс. детей. Среди детей от 1 года до 3-х лет показатель изменялся неравномерно, но не значимо ($p > 0,05$).

Наш анализ показал, что заболеваемость ВП среди детей за 2016–2020 гг. по РД составила 286,9 на 100 тыс. Среди детей в возрасте от 6 месяцев до 1 года ВП выявили у 599,9 на 100 тыс. обследованных.

Также полученные данные свидетельствуют о преобладании ВП в возрасте от 1 года до 3-х лет, что согласуется с данными других авторов [86].

Полученные данные по ВП показывают, что данные по РД не превышают российский уровень, а также уровень заболеваемости ВП в СКФО (в РФ до 17 лет – 776,6 на 100 тыс., в СКФО – 261,2 на 100 тыс.).

Республика Дагестан – регион, где преобладает сельское население, оно составляет 55,2% от общего населения в республике. В связи с этим мы проанализировали заболеваемость ВП за 2016–2020 гг. среди сельских и городских детей в возрасте от 0 до 17 лет.

Установлен в динамике прирост показателя заболеваемости ВП к 2019–2020 гг. почти в 2,5 раза, он составил в 2019 г. 979,8 и в 2020 г. – 899,8 на 100 тыс. детей, что может быть связано с эпидемией гриппа в эти годы. Среди детей в возрасте до 17 лет, проживающих в сельской местности, показатель заболеваемости ВП с 2016 г. в динамике снижался и составил к 2020 г. 281,9 на 100 тыс. детей. В 2016 г. ВП выявлялась у 349,8 на 100 тыс. детей. Среди детей до 1 года, проживающих в сельской местности, показатель заболеваемости почти в два раза выше, чем среди детей до 17 лет, и в динамике изменялся неравномерно, но незначимо ($p > 0,05$).

Проведенный нами сравнительный анализ младенческой смертности от болезней органов дыхания показал снижение ее уровня с 0,5‰ в 2016 г. до 0,2‰ в 2020 г. В структуре смертности от заболеваний органов дыхания удельный вес пневмоний составил по РД 45,8% (2016 г. – 32,4%; 2020 г. – 46,2%).

Таким образом, в РД за последние 5 лет отмечается рост заболеваемости органов дыхания, в том числе и ВП среди детей до 17 лет. Среди детей до одного года показатель ВП был выше в 2 раза. По сравнению с другими республиками СКФО и другими федеральными округами показатель заболеваемости ВП в РД невысокий. Низкий уровень заболеваемости здесь может быть обусловлен климатогеографическими условиями проживания детей, подготовленностью местных кадров, особенно выросшей после выхода Клинических рекомендаций по ВП 2012 г., 2015 г. с дополнением 2020 г. Российского респираторного общества, Московского общества детских врачей, внедрением активной иммунизации детей тринадцативалентной полисахаридной конъюгированной адсорбированной вакциной Превенар-13, обеспечивающей защиту от тринадцати серотипов пневмококков. Пневмококк является превалирующим возбудителем пневмонии у детей.

Анализируя анамнестические данные детей, нами установлено, что на первом году жизни отягощенный преморбидный фон существенно влияет на развитие ВП (ОШ 9,67, 95% ДИ 4,39–20,82). Наибольший риск развития ВП, по нашим данным, имеют недоношенные дети (ОШ 5,34, 95% ДИ 1,95–14,63) с патологией ЦНС (ПП ЦНС различного генеза) (ОШ 2,73, 95% ДИ 1,33–5,61), проживающие в неблагоприятных условиях (общежитиях, социально неблагополучных семьях) (ОШ 2,58, 95% ДИ 1,16–5,74). Наличие в семье братьев и сестер, посещающих детские образовательные учреждения, оказывает влияние на развитие ВП (42%) (ОШ 2,21, 95% ДИ 0,04–4,74), а также отсутствие прививки от пневмонии (ОШ 0,71, 95% ДИ 0,31–4,92), загрязненная окружающая среда (ОШ 2,48 95% ДИ 1,11–5,51), ранний перевод на смешанное и искусственное кормление (ОШ 2,75 95% ДИ 1,33–5,61).

По нашим данным, при наличии у ребенка раннего возраста в первые три дня болезни респираторных симптомов о заболевании ВП с наибольшей вероятностью среди объективных показателей свидетельствуют: отказ от еды (ОШ 16,31% ДИ 3,71–70,07), бледность кожного покрова (ОШ 22,93 ДИ 95% 9,27–56,73), сухой кашель (ОШ 14,03 95% ДИ 5,99–32,86), наличие локальных мелкопузырчатых хрипов при аускультации легких (ОШ 16,29 95% ДИ 4,76–55,75), цианоз носогубного треугольника (ОШ 6,02 95% ДИ 2,35–15,39), нарушение сознания (возбуждение, сонливость, оглушенность) (ОШ 3,88, 95% ДИ 1,91–7,93). Все вышперечисленное в комплексе и в отдельности является факторами риска развития ВП с высокой степенью достоверности ($p = 0,0001$).

Этиоструктура ВП у детей раннего возраста установлена в результате бактериологического исследования мокроты и смывов с трахеи у 120 детей, раннего возраста, поступивших на лечение. Из них только у 17 (14,2%) больных посев был отрицательным. У 103 (85,8%) высеяна та или иная флора.

Наше исследование по изучению этиоструктуры ВП во всех климатических зонах РД выявило преобладание в возникновении ВП стрептококковой инфекции и преимущественно *St. pneumoniae* (55,0%; 44,3%; 43,3%). *St. pyogenes* и *St. viridans* встречались реже и составили соответственно 7,7% и 5,8% обследованных детей.

Наиболее часто *St. pyogenes* выявлялся у 10,0% больных ВП, проживающих в низменной зоне. А из стафилококковой инфекции в этиологической структуре ВП по мере повышения местности над уровнем моря достоверно чаще преобладал штамм *St. aureus*: в среднегорной зоне он составил 13,3% детей с ВП, тогда как в низкогорье и низменной зоне – соответственно 14,8% и 12,5% детей с ВП ($p < 0,05$). *H. influenzae* выявлен в низменной и низкогорной зоне в единичных исследованиях.

На основании вышеизложенного, следует констатировать, что в целом при ВП у детей раннего возраста во всех климатогеографических зонах в этиоструктуре преобладает стрептококковая инфекция. Она достоверно чаще отмечается при ВП как у детей до 1 года, так и у детей от 1 года до 3-х лет. Имеются значимые различия и в штаммах исследованных микробов. При ВП высевается чаще *St. pneumoniae* во всех климатогеографических зонах. *St. aureus* преобладал среди наблюдаемых в среднегорной зоне. *H. influenzae* наблюдался у детей в низменной и низкогорной зоне, чаще в возрасте от 1 года до 3-х лет.

К особенностям природной обстановки среднегорья, помимо гипоксии и гелиогеографических моментов, следует отнести также бедность окружающей среды растительными аллергенами и низкую загрязненность местности бактериальной флорой.

Методом ПЦР изучен соскоб со слизистой полости рта у 30 больных с внутрибольничной пневмонией. Положительная реакция выявлена только на атипичную биоту: хламидии (54,5%) и микоплазмы (27,5%).

Для разработки направленной этиотропной терапии нами изучена у 120 наблюдавшихся детей чувствительность выделенных бактерий к антибиотикам. К защищенному ампициллину с сульбактамом, клавулановой кислотой и к оксациллину чувствительны гемолитический штамм стрептококка, пневмококк и золотистый стафилококк. А к защищенному ампициллину с клавулановой кислотой чувствительность большинства микроорганизмов средняя (83,8%). Эпидермальный стафилококк высокочувствителен к ванкомицину. Чувствительны к цефалоспорином 3 поколения стрептококки – гемолитический и пневмококк, золотистые стафилококки. Стафилококки, энтеробактеры и кишечная палочка

высококочувствительны к аминогликозидам и преимущественно к более безопасному препарату амикацину. К фторхинолонам высококочувствителен практически весь спектр выделенных этиологических микроорганизмов. Однако они токсичны и почти не применяют детей раннего возраста, только по жизненным показаниям. Таким образом, полученные антибиотикограммы позволяют рекомендовать вышеприведенные антибактериальные препараты для направленной этиотропной терапии.

Проведенный нами анализ у 204 детей раннего возраста, проживающих в различных климатогеографических зонах Дагестана, позволил выявить клинико-иммунологические особенности ВП. Горный климат характеризуется пониженным атмосферным давлением, парциальным давлением кислорода и водяных паров воздуха, повышенной интенсивностью солнечной радиации, невысокой температурой летом, чистым, прозрачным воздухом. Положительное влияние на организм оказывает большое количество отрицательных ионов в горном воздухе. Воздух ионизируется при распылении воды (у водопадов, бурных горных рек). Ионизации способствуют ультрафиолетовые лучи.

Клиническое течение ВП у обследованных детей раннего возраста изучали в низменной зоне у 76 (37,3%) детей (1 группа), у 58 (28,4%) детей в низкогорной зоне (2 группа) и у 70 (34,3%) детей в горной зоне (3 группа).

У всех наблюдаемых детей проведен анализ частоты встречаемости клинических симптомов, показателей гемограммы и результатов рентгенографии органов грудной клетки. Установлено, что течение внебольничной пневмонии у всех 204 (100%) обследованных больных сопровождалось фебрильной температурной реакцией, симптомами интоксикации в виде слабости, нарушения аппетита. Низкая фебрильная температура преобладала у детей, проживающих в низкогорье, высокая фебрильная температура у детей в низменной и низкогорной зонах в отличие от детей, проживающих в среднегорной зоне. Локальные физикальные изменения в легких отмечались у 152 (74,5%) пациентов, без достоверных различий в зависимости от места проживания. По данным рентгенографии органов грудной клетки, воспалительная инфильтрация носила преимущественно очаговый

характер у 169 (82,8%) наблюдаемых детей раннего возраста, с правосторонней локализацией – у 138 (67,6%) обследованных. Изменения в гемограмме характеризовались лейкоцитозом у 156 (76,5%) детей, нейтрофилезом – в 100% случаев, повышением СОЭ – у 200 (98,0%) больных, у детей всех возрастных групп с одинаковой частотой отмечались: лейкоцитоз, нейтрофилез ($p > 0,05$). Анемия легкой степени отмечалась у 102 (50,0%) больных. Между возрастными группами не установлено достоверных отличий по частоте встречаемости анемии.

Отечественные и международные исследования показали, что применение амоксициллина перорально даже при тяжелой неосложненной внебольничной пневмонии у детей в возрасте от 3 месяцев до 5 лет не уступает по эффективности бензилпенициллину или ампициллину, введенному внутривенно.

В связи с этим у всех детей с ВП, не имеющих показаний к госпитализации, а также у госпитализированных детей со среднетяжелой формой ВП целесообразно использование АБ внутрь. При тяжелой внебольничной пневмонии антибиотики назначают парентерально или в виде ступенчатой терапии (в два этапа – парентеральное введение 2–3 дня с последующим переходом на пероральное введение АБ).

У детей в возрасте старше 3 месяцев основным антибиотиком для лечения внебольничной пневмонии является амоксициллин (в стандартной дозе – 45–55 мг/кг в сутки в 2–3 приема), поскольку данный антибиотик обладает высокой чувствительностью в отношении самого частого и опасного возбудителя – *St. pneumoniae*, а также в большинстве случаев активен в отношении *H. influenzae*.

При выборе лекарственной формы следует учитывать, что диспергируемая таблетка (технология «Солютаб») обладает лучшей биодоступностью по сравнению с амоксициллином в виде обычных таблеток и капсул (93% и 70–80% соответственно), что способствует повышению эффективности и снижению риска нежелательных явлений со стороны кишечника.

Больным с фоновыми заболеваниями или принимавшим АБ в предшествующие 3 месяца назначают амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины 2 поколения. В регионах с высоким уровнем резистентности

St. pneumoniae к пенициллину и у детей с риском того, что заболевание вызвано резистентным штаммом (прежде всего у детей, находящихся в детских учреждениях с круглосуточным пребыванием), рекомендуется использование дозы амоксициллина в 2 раза выше – 80–90 мг/кг в сутки. В случае, если у ребенка одновременно имеется высокий риск того, что инфекция может быть вызвана β -лактамазо-продуцирующим штаммом *H. influenzae*, лучше использовать амоксициллин/клавуланат с высоким содержанием амоксициллина (препараты с соотношением амоксициллина и клавуланата 14:1 с 3 месяцев до 12 лет и 16:1 – после 12 лет), что дает возможность использовать дозу амоксициллина 90 мг/кг/сут, не повышая дозу клавуланата.

При выборе антибактериальных препаратов нужно учитывать, что предиктором эффективности β -лактамных антибиотиков является показатель $T >$ минимально подавляющей концентрации антибактериальных препаратов (МПК) (T — время между приемами препарата, когда его концентрация в крови выше МПК для возбудителя). Если $T >$ МПК на 40%, наблюдается надежный эффект, когда превышает 50% – максимальный.

Показано, что суточная доза амоксициллина и амоксициллина/клавуланата, разделенная на 3 приема (каждые 8 ч), обеспечивает достоверно больший показатель $T >$ МПК для пневмококка, чем аналогичная суточная доза, разделенная на 2 приема (каждые 12 ч). В связи с этим у пациентов с ВП, особенно тяжелой степени, целесообразно разделение суточной дозы амоксициллина на 3 приема. При наличии признаков ВП микоплазменной или хламидийной этиологии, а также у пациентов с установленной аллергией на β -лактамы целесообразно назначение макролидов. Во этом случае необходимо учитывать, что резистентность *St. pneumoniae* к 16-членным макролидам (klarитромицин, джозамицин, мидекамицин, спирамицин) наблюдается реже. В случаях отсутствия ответа на эмпирическую терапию (в особенности у детей старше 5 лет) рекомендуется добавить к β -лактамному антибиотику макролидный.

Анализ антибактериальной терапии свидетельствует о преимущественном назначении цефалоспоринов в качестве стартового препарата, при этом в назначениях доля цефалоспоринов 2 поколения – 29%, 3 поколения – 78%.

Использование одного антибактериального препарата оказалось эффективным в 65,2% случаев. Комбинированную терапию получал 71 (34,8%) ребенок (цефалоспорины 2 и 3 поколений + аминогликозиды или макролиды). Применение в качестве стартового антибактериального препарата цефалоспоринового ряда при лечении ВП у детей раннего возраста, по данным согласительных документов «Союза педиатров России», «Респираторного педиатрического общества», не целесообразно, предпочтительнее препараты группы амоксициллина.

На фоне терапии лихорадка, симптомы интоксикации купировались у 72% больных в течение 48–72 часов от начала лечения. У детей после курса терапии, по данным рентгенографии, проводившейся на 10 сутки госпитализации, отмечалась положительная рентгенологическая динамика в виде исчезновения инфильтрации легочной ткани. Длительность пребывания больных в стационаре в среднем $13 \pm 1,4$ дней, детей раннего возраста во всех наблюдаемых группах с ВП – без достоверных различий.

Нами изучен иммунный статус у 120 детей грудного и раннего возраста, проживающих в различных климатических зонах РД. В каждой климатической зоне наблюдали по 30 детей с ВП. Проведенный анализ иммунограммы обследованных детей, проживающих в различных климатогеографических зонах, выявил определенные изменения в иммунном ответе. При легком течении пневмонии в первую очередь реагируют компоненты клеточного иммунитета. При тяжелом течении пневмонии включается гуморальный иммунитет, что отражается в клиническом анализе крови лейкоцитозом, увеличением зрелых и незрелых форм нейтрофилов, что можно расценить как состояние вторичного иммунодефицита и более выражено у тех детей, которые проживают в горной местности, выше уровня моря. Также выявлено, что содержание IL-1, IL-6, IL-8 повышается в сыворотке крови в зависимости от площади очага воспаления, тяжести течения

внебольничной пневмонии, в частности оно достоверно повышалось у наблюдаемых детей при очагово-сливной и сегментарной ВП. Полученный результат изменения содержания интерлейкинов в крови у детей с ВП можно рекомендовать в качестве диагностического маркера и контроля лечения острых воспалительных бронхолегочных заболеваний.

Проведенное нами проспективное наблюдательное исследование позволило проанализировать антибактериальную терапию у 90 детей в возрасте от 6 месяцев до 3-х лет, госпитализированных с установленной на основании клинических и рентгенологических данных ВП. В возрасте от 6 месяцев до 1 года наблюдали 30 (33,3%) детей с ВП, в возрасте от 1 года до 3-х лет – 60 (66,7%). Среди наблюдаемых детей мальчиков было 56 (62,2%), девочек – 34 (37,8%). Со среднетяжелым течением – 75 (83,3%), с тяжелым течением – 15 (16,7%). На амбулаторном этапе антибактериальные препараты получали 58 (64,4%) пациентов. Проведенный анализ показал, что врачи амбулаторного звена не выделяют типичную и атипичную пневмонии, соответственно нет и разделения в их терапии. Проведенный анализ использования различных антибактериальных препаратов на стационарном этапе лечения ВП показал, что во всех климатогеографических зонах РД в детских лечебных стационарах, наблюдается несоответствие проводимого по поводу ВП лечения существующим клиническим рекомендациям Российского респираторного общества, Межрегионального педиатрического респираторного общества (2010 г., 2012 г., 2015 г. с дополнениями 2020 г.) в части спектра антибактериальных препаратов, назначаемых на стационарном этапе при среднетяжелом и тяжелом течении ВП. Полученные данные явились основанием для срочного повышения знаний педиатров в области применения антибактериальных препаратов при лечении ВП как на этапе амбулаторного, так и на этапе стационарного лечения, а также повсеместного внедрения клинических рекомендаций по ВП у детей в РД. После проведенных мероприятий, направленных на применение алгоритма лечения ВП как на этапе амбулаторного, так и на стационарном этапе лечения, а также цикла образовательных мероприятий процент несоответствия лечения ВП утвержденным

клиническим рекомендациям уменьшился. Так, на амбулаторном этапе несоответствие лечения ВП клиническим протоколам выявлено у 17,8% детей, в то же время в стационаре данный показатель лечения ВП и его соответствие клиническим протоколам составил 95,6%. Установлено, что применение внутривенного иммуноглобулина (пентаглобин) при очагово-сливных, лобарных тяжелых формах ВП, осложненных дыхательной недостаточностью, деструкцией, токсико-септическим шоком, приводит к сокращению длительности течения тяжелой пневмонии, количества принимаемых антибиотиков, сроков пребывания детей в стационаре в большей степени, чем применение человеческого внутривенного иммуноглобулина. По окончании курса лечения пентаглобином уже на 5 сутки отмечалось купирование воспалительных изменений и нормализация формулы крови с достоверным увеличением числа лимфоцитов, а при применении человеческого внутривенного иммуноглобулина данные изменения возникли лишь на 10 сутки лечения. Применение пентаглобина приводило к увеличению количества CD3-лимфоцитов, нормализации иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, достоверному увеличению уровней IgM и IgG. При применении человеческого внутривенного иммуноглобулина также отмечалось возрастание перечисленных показателей, однако в меньшей степени. Это подтверждает эффективность применения пентаглобина при включении в комплекс лечения ВП, вызванной бактериальным возбудителем.

Таким образом, наша работа свидетельствует о значительной роли ВП в структуре заболеваемости детей раннего возраста в РД. Более тяжелые формы ВП выявлялись в предгорной зоне РД. В этиологической структуре ВП преобладает грамположительная флора, преимущественно пневмококковая. Выявленные клинические, иммунологические изменения в оценке течения пневмонии у детей могут помочь врачу-педиатру в оптимизации ведения больного ребенка и предотвратить развитие возможных при ВП осложнений.

ВЫВОДЫ

1. В Республике Дагестан среди обследованных детей отмечается широкое распространение заболеваний органов дыхания, в структуре которых внебольничными пневмониями за период 2016–2020 гг. заболело в возрасте от 0 до 17 лет в 2016 г. 2598 детей, в 2020 г. – 2703 ребенка, что составило соответственно 289,8 и 291,3 на 100 тыс., среди детей до 1 года внебольничная пневмония встречалась соответственно у 604,1 и 636,3 на 100 тыс. детей.
2. Факторами риска развития внебольничной пневмонии у детей первых 3-х лет жизни являются: отягощенный преморбидный фон, недоношенность, перинатальные поражения центральной нервной системы, проживание в неблагоприятных условиях, отсутствие прививки от пневмонии, загрязненная окружающая среда, ранний перевод на смешанное и искусственное вскармливание.
3. С увеличением высоты расположения местности над уровнем моря отмечается повышение показателя внебольничной пневмонии у детей. Величина показателя заболеваемости у детей от 6 месяцев до 3 лет в низменной зоне составила 390,0 на 100 тыс., у детей до года 530 на 100 тыс., в низкогорье – 380 и 1110,0 на 100 тыс., в среднегорной зоне – 880 на 100 тыс. и у детей до 1 года – 2060,0 на 100 тыс. обследованных.
4. Во всех климатогеографических зонах с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) у детей от 6 месяцев до 3-х лет (48,1%) основным возбудителем внебольничной пневмонии остается *St. pneumoniae*. Достоверно меньшую роль играют другие микроорганизмы (*S. aureus*, *H. influenzae*, *S. viridans*, *S. pyogenes*).
5. В иммунном статусе у детей раннего возраста с внебольничными пневмониями, проживающих в низменной зоне, были незначительные снижения на уровне клеточного иммунитета (CD3, CD4, CD25, CD71, CD95). По мере повышения местности над уровнем моря снижались как показатели клеточного, так и гуморального иммунитета. В комплексную терапию очагово-сливных, лобарных деструктивных тяжелых форм внебольничных пневмоний, осложненных дыхательной недостаточностью, инфекционно-токсическим шоком, целесообразно

включать в ранние сроки с иммунозаместительной целью внутривенный обогащенный IgM иммуноглобулин.

6. Анализ антибактериальной терапии свидетельствует о преимущественном назначении цефалоспоринов в качестве стартового препарата, при этом в назначениях доля цефалоспоринов 2 поколения – 29%, 3 поколения – 78%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показатели заболеваемости внебольничными пневмониями у детей первых 3 лет жизни клинические формы в различных климатических зонах Республики Дагестан следует учитывать при организации детской пульмонологической службы в республике.
2. Детям раннего возраста с внебольничными пневмониями, проживающих в различных климатогеографических зонах, необходимо проводить комплексное обследование, дополнительно включающее определение показателей их иммунного статуса и контроля лечения острых воспалительных бронхолегочных заболеваний.
3. На догоспитальном этапе детям для повышения эффективности лечение внебольничных пневмоний следует начинать с препарата пенициллинового ряда – амоксициллина. Больным с фоновыми заболеваниями или принимавшим антибактериальные препараты в предшествующие 3 месяца рекомендуется назначать амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины 2 поколения. Показаниями для назначения макролидных антибактериальных препаратов является подозрение на атипичные инфекции по клиническим или эпидемиологическими данным, а также аллергия к антибиотикам из группы бета-лактамов.
4. При тяжелой внебольничной пневмонии, осложненной дыхательной недостаточностью, инфекционно-токсическим шоком, целесообразно в ранние сроки лечения назначать с иммунозаместительной целью внутривенно обогащенный IgM иммуноглобулин.
5. Для профилактики пневмококковой инфекции расширить образовательную и организационную работу по иммунизации с охватом не менее 95,0% детей из запланированных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБ – антибиотики

АБТ – антибактериальная терапия

АТ – антипневмококковые антитела

БО – бронхиальная обструкция

ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВП – внебольничная пневмония

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ДОУ – детские образовательные учреждения

ИФА – иммуноферментный анализ

МПК – минимально подавляющая концентрация антибактериальных препаратов

ОРИ – острая респираторная инфекция

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПП ЦНС – перинатальные поражения центральной нервной системы

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РД – Республика Дагестан

РСВ – респираторно-синцитиальный вирус

РФ – Российская Федерация

СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

EPIC – Etiology of Pneumonia in the Community

GM-CSF – granulocyte-macrophage colony stimulating factor, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

IFN – интерферон

IL – интерлейкин

MCP-1 – Monocyte Chemoattractant Protein-1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1

PCV13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина

SpO² – насыщение крови кислородом

TNF – Tumor necrosis factor, фактор некроза опухоли

VEGF – Vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абуллаева, Н.А. Особенности течения пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Абуллаева Наргис Абдумавлянова; Таджикский государственный медицинский университет. – Душанбе, 2011. – 106 с.
2. Анализ заболеваемости внебольничной пневмонией и острым отитом у детей первых четырех лет жизни в разных возрастных группах, привитых пневмококковой 13-валентной вакциной Превенар / С.А. Пыркова, Л.П. Воронина, М.Э. Кузин [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – Т. 10. – № 3. – С. 49–56.
3. Анализ заболеваемости и этиологической структуры пневмоний в 2021–2022 гг. в Хабаровском крае / Е.Н. Присяжнюк, Е.Н. Фомичева, В.И. Резник [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2022. – № 42. – С. 88–93.
4. Анализ потребления антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии у детей / А.И. Чепурнова, Е.В. Елисеева, Ю.В. Феоктистова, А.В. Кропотов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 36–38.
5. Арсланова, А.Ю. Эпидемиологические аспекты внебольничной пневмонии у детей и подростков Республики Дагестан / А.Ю. Арсланова, З.А. Алискандиева, Ф.Э. Исмаилова // Российский педиатрический журнал. – 2019. – Т. 22. – № 6. – С. 349–353.
6. Багамаева, З.Г. Поллиноз у детей и подростков в Республике Дагестан: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Багамаева Зайнаб Габибовна; ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Росздрава. – Астрахань, 2010. – 163 с.
7. Белобородов, В.Б. Актуальные вопросы эмпирической терапия тяжёлой бактериальной внебольничной пневмонии в сезон респираторных вирусных инфекций / В.Б. Белобородов, И.А. Ковалев, Г.В. Сапронов // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т. 65. – № 9–10. – С. 64–76.

8. Боконбаева, С.Д. Региональные этиопатогенетические особенности острых пневмоний у детей первого года жизни из многодетных семей / С.Д. Боконбаева, Ж.К. Алиева, Ж.И. Аубакирова // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7. – № 6. – С. 250–257.
9. Бриткова, Т.А. Современные особенности атипичной (микоплазменной) пневмонии у детей / Т.А. Бриткова, Н.В. Гудовских, М.С. Чупина // Актуальные исследования. – 2021. – № 23. – С. 54–57.
10. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему / М.А. Харитонов, В.В. Салухов, Е.В. Крюков [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 16. – С. 60–77.
11. Владимирова, Л.А. Эпидемиологический анализ заболеваемости внебольничными пневмониями в Ульяновской области за 2011–2019 гг. / Л.А. Владимирова, С.В. Кутинова // Национальные проекты: вызовы и решения: материалы 55 Межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск, 2020. – С. 140–142.
12. Внебольничная пневмония у детей / А.А. Ткачева, А.С. Полякова, М.Д. Бакрадзе [и др.] // Фарматека. – 2021. – Т. 28. – № 1. – С. 68–75.
13. Внебольничная пневмония у детей в период коронавирусной эпидемии / З.В. Нестеренко, Н.Э. Прокопьева, О.А. Маталыгина [и др.] // Медицина: теория и практика. – 2021. – Т. 6. – № 4. – С. 12–20.
14. Внебольничная пневмония у детей: алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии / А.Б. Малахов, А.П. Зинкевич, А.М. Алискандиев, И.А. Дронов, А.Е. Анджель, И.В. Коваленко, А.Ю. Арсланова, В.Д. Денисова // Практическая пульмонология. – 2019. – № 2. – С. 18–27.
15. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики / Н.А. Геппе, А.Б. Малахов, И.А. Дронов, Е.А. Хабибуллина // Доктор.ру. – 2015. – № 13 (114). – С. 20–27.
16. Внебольничная пневмония у детей раннего возраста Республики Дагестан / А.Ю. Арсланова, А.М. Алискандиев, М.И. Израилов, З.А. Алискандиева, Б.М. Махачев // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 10.

17. Внебольничные пневмонии у детей: анализ клинических особенностей, терапевтических подходов / З.В. Нестеренко, В.П. Новикова, А.В. Полунина [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2021. – № 4. – С. 85–89.
18. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации / А.Г. Чучалин, Н.А. Геппе, Н.Н. Розина [и др.]. – Москва: Оригинал-макет, 2015. – 64 с. – ISBN: 978-5-990-66034-2. – Текст: непосредственный.
19. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации / Под ред. проф. Царьковой С.А. – Екатеринбург: УГМУ, 2015. – 79 с. – Текст: непосредственный.
20. Внебольничная пневмония у детей: клиническое руководство / Н.А. Геппе, Л.В. Козлова, Е.Г. Кондюрина [и др.]. – Москва: МедКом-Про, 2020. – 80 с. – ISBN: 978-5-9500978-3-6. – Текст: непосредственный.
21. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению Межрегиональная общественная организация "Российское респираторное общество" Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии / С.Н. Авдеев, А.В. Дехнич, А.А. Зайцев [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – № 3. – С. 295–355.
22. Внебольничные пневмонии у детей: клинические, лабораторные и этиологические особенности / М.Ш. Ганиева, О.В. Ефименко, Н.М. Маджидова [и др.] // Экономика и социум. – 2022. – № 2. – С. 254–263.
23. Внебольничные пневмонии у детей раннего возраста, проживающих в разных климатографических зонах Республики Дагестан / А.Ю. Арсланова, А.М. Алискандиев, М.Д. Слуцкая, З.А. Алискандиева // Российский педиатрический журнал. – 2024. – Т. 27. – № 1. – С. 28–33.
24. Глазырина, А.А. Современные клинико-эпидемиологические особенности и основные пути совершенствования медицинской помощи детям с болезнью Кавасаки: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Глазырина Анастасия Александровна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 170 с.

25. Голобородько, К.А, Оптимизация диагностики и прогнозирования течения внебольничной пневмонии у детей первого года жизни на догоспитальном этапе: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Голобородько Константин Александрович; ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Екатеринбург, 2016. – 147 с.
26. Голуб, А.В. Ингибиторозащищенные пенициллины при бактериальных респираторных инфекциях в амбулаторной педиатрической практике / А.В. Голуб, Р.С. Козлов // Медицинский совет. – 2017. – № 1. – С. 136–139.
27. Гончарова, Т.А. Состояние и коррекция энергометаболических нарушений при остром бронхите и внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Гончарова Татьяна Александровна; ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». – Донецк, 2020. – 35 с.
28. Горелов, А.В. Актуальные вопросы инфекционной респираторной патологии у детей / А.В. Горелов, А.В. Николаева // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 6. – С. 8–14.
29. Грязева, Е.М. Соответствие антибиотикотерапии при лечении внебольничной пневмонии у детей / Е.М. Грязева, К.Л. Ходырев // Forcipe. – 2020. – Т. 3. – № S1. – С. 283–284.
30. Давыдова, Д.А. Внебольничная пневмония у детей раннего возраста / Д.А. Давыдова, Н.Д. Выборнова // Новые горизонты студенческой науки в условиях глобализации: материалы II Межрегиональной научно-практической конференции. – Элиста, 2022. – С. 92–95.
31. Дворецкий, Л.И. Внебольничная пневмония: клинические рекомендации. Вчера, сегодня и завтра (круглый стол: терапевт, пульмонолог, клинический фармаколог) / Л.И. Дворецкий, С.В. Яковлев, М.А. Карнаушкина // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21. – № 3. – С. 9–14.
32. Деструктивная пневмония у детей раннего возраста. Режим доступа: <http://medvuz.com/med1808/t5/8.php> – Текст: электронный. (Дата обращения 11.09.2023)

33. Джабаева, С.Е. Особенности клинических проявлений внебольничной пневмонии у детей различного возраста / С.Е. Джабаева, А.С. Ахаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 63. – № 4. – С. 179–180.
34. Динамические тенденции заболеваемости внебольничными пневмониями среди детского населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры / В.А. Пахотина, Т.Н. Углева, И.И. Козлова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания – 2020. – № 6. – С. 10–16.
35. Дорохов, Н.А. Клинико-лабораторная характеристика неосложнённых и осложнённых пневмоний у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Дорохов Николай Алексеевич; ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. – Барнаул, 2017. – 153 с.
36. Егорова, Т.А. Сравнительная эффективность фармакологической иммунокоррекции пентаглобином и ликописом у недоношенных детей при бактериальной патологии в неонатальном периоде / Т.А. Егорова, И.Г. Хмелевская // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 8. – С. 56–57.
37. Жидкова, Г.В. Распространенность пневмонии в детской популяции / Г.В. Жидкова, Л.Н. Кудряшова // Наука и образование: отечественный и зарубежный опыт: сборник трудов Международной научно-практической конференции. – Белгород, 2020. – С. 37–39.
38. Забайрачная, Д.С. Заболеваемость детей Курской области острой внебольничной пневмонией / Д.С. Забайрачная, Е.И. Кочугова // Коллекция гуманитарных исследований. – 2019. – № 1. – С. 65–69.
39. Заболеваемость ОРВИ, гриппом, внебольничной пневмонией в возрастных группах населения Воронежской области за период 2016–2020 годы / А.Б. Чернышева, Н.В. Габбасова, Н.П. Мамчик [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2022. – № 89. – С. 16–22.
40. Зайнабитдинова, С.Н. Основные параметры иммунного статуса при затяжном течении внебольничной пневмонии у детей / С.Н. Зайнабитдинова, Ф.М. Шамсиев // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 25. – № 4. – С. 260.

41. Зайцева, С.В. Особенности диагностики и антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в период пандемии COVID-19 / С.В. Зайцева, О.В. Зайцева, Э.Э. Локшина // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4. – №. 1. – С. 70–76.
42. Зайцева, С.В. Современные рекомендации по выбору антибактериального препарата у детей с внебольничными пневмониями / С.В. Зайцева, О.В. Зайцева // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 6. – С. 158–165.
43. Ибрагимова, Ж.Р. Внебольничные пневмонии у детей дошкольного возраста, вызванные атипичными возбудителями: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Ибрагимова Жанна Рафиковна; ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Казань, 2014. – 146 с.
44. Изюрова, Н.В. Уровень цитокинов в сыворотке крови у часто болеющих детей с внебольничной пневмонией в дошкольном возрасте / Н.В. Изюрова, А.Ю. Савочкина, А.Н. Узунова // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – № 2. – С. 41–51.
45. Ингибиторозащищенный амоксициллин с повышенным содержанием амоксициллина и соотношением действующих компонентов 14:1: место в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей Резолюция Экспертного совета / Р.С. Козлов, А.И. Синопальников, О.В. Зайцева [и др.] // Клинический разбор в общей медицине. – 2021. – № 2. – С. 6–14.
46. Инфекции как триггер первичных иммунодефицитов в детском возрасте / О.Н. Романова, С.О. Шарапова, Л.И. Костюкевич [и др.] // Педиатрия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 6. – № 1. – С. 55–72.
47. Калинина, Н.С. Часто болеющие дети и иммунодефициты, есть ли связь / Н.С. Калинина, А.Ю. Немыкина // Вопросы устойчивого развития общества. – 2020. – № 4. – С. 650–657.
48. Каримджанов, И.А. Изменение показателей цитокинов при внебольничной пневмонии у детей / И.А. Каримджанов, У.Р. Файзиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – №. 4. – С. 288–288.

49. Каримджанов, И.А. Характеристики иммунологических сдвигов при внебольничной пневмонии у часто болеющих детей / И.А. Каримджанов, П.М. Мадрахимов // Re-health journal. – 2021. – №. 1. – С. 126–129.
50. Клиника, диагностика и лечение респираторной Mycoplasma pneumoniae-инфекции у детей / А.Л. Заплатников, А.А. Гирина, И.Д. Майкова [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 17. – С. 91–98.
51. Клинико-иммунологические особенности течения пневмоний у детей раннего возраста / Н.А. Абдуллаева, Д.С. Додхоев, Н.К. Кузибаева, А.К. Маджидов // Здоровоохранение Таджикистана. – 2014. – № 1 (320). – С. 37–42.
52. Клинико-эпидемиологические особенности внебольничных пневмоний у детей / О.О. Погорелова, С.П. Кремлевская, А.Д. Музыка [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума. – Москва, 2021. – С. 130–131.
53. Клинико-этиологическая характеристика пневмонии у детей с неблагоприятным исходом инфекционных заболеваний / Е.А. Козырев, И.В. Бабаченко, В.Е. Карев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14. – № 4. – С. 51–60.
54. Клинические особенности внебольничных пневмоний у детей РД / А.М. Алискандиев, А.Ю. Арсланова, З.А. Алискандиева, М.И. Израилов // Вестник международного медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 127–129.
55. Клиническое значение цитокиновых маркеров при различном течении внебольничной пневмонии у детей / Г.П. Евсеева, Г.Н. Холодок, С.В. Пичугина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – № Т. 15, № 5. – С. 18–23.
56. Клячкин, Л.М. Проблемы современной пульмонологии (по материалам 6-го Национального Конгресса по болезням органов дыхания) / Л.М. Клячкин // Пульмонология. – 2022. – № 4. – С. 92–96.
57. Ковтун, Т.А. Клинико-иммунологическая характеристика и терапия пневмоний у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09 – Инфекционные болезни; 14.03.09 –

Клиническая иммунология, аллергология / Ковтун Татьяна Анатольевна; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. – Москва, 2013. – 124 с.

58. Козлов, В.А. Клиническая иммунология / В.А. Козлов, А.А. Савченко, И.В. Кудрявцев [и др.]. – Красноярск: Поликор, 2020. – 386 с. – ISBN 978-5-6044565-6-9. – Текст: непосредственный.

59. Козлов, Р.С. Антибиотикорезистентность основных возбудителей внебольничных респираторных инфекций / Р.С. Козлов // Доктор. Ру. – 2019. – № 5. – С. 38–39.

60. Козлов, Р.С. Антимикробная резистентность: как бороться? / Р.С. Козлов // Московская медицина. – 2021. – № 4. – С. 56–58.

61. Козлов, Р.С. Устойчивость к антибиотикам как одна из основных проблем современного здравоохранения / Р.С. Козлов // Вестник Росздравнадзора. – 2017. – № 4. – С. 28–33.

62. Колосова, Н.Г. Подходы к терапии бактериальных инфекций дыхательных путей с учетом современных данных о микробиоме / Н.Г. Колосова, Н.А. Геппе, И.А. Дронов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – № 1. – С. 125–129.

63. Коровкина, Е.С. Иммунопатологические механизмы внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких, обусловленные инфекционной этиологией этих заболеваний, и пути возможной иммунокоррекции / Е.С. Коровкина, М. Костинов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – №. 2. – С. 100–109.

64. Коршунова, Е.В. Клинико-бактериологические особенности острой пневмонии у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 – Педиатрия / Коршунова Елена Валерьевна; ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования» Росздрава. – Санкт-Петербург, 2008. – 153 с.

65. Крамарев, С.А. Место азитромицина в лечении внебольничной пневмонии у детей / С.А. Крамарев, Л.В. Закордонец // Актуальная инфектология. – 2020. – Т. 8. – № 1. – С. 38–44.

66. Круглякова, Л.В. Современные аспекты внебольничной пневмонии / Л.В. Круглякова, С.В. Нарышкина, А.Н. Одиреев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 71. – С. 120–134.
67. Курбанова, С.Х. Характеристики, факторы риска поражений сердечно-сосудистой системы и предикторы неблагоприятных исходов у детей с болезнью Кавасаки: автореф. дис. канд. мед. наук: 3.1.21. Педиатрия / Курбанова Седа Хасановна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2023.
68. Курганова, О.П. О комплексе мероприятий по профилактике внебольничных пневмоний в Амурской области / О.П. Курганова, О.В. Демура // Инфекция и иммунитет. – 2017. – № 5. – С. 139.
69. Латипова, Ш.А. Характеристика иммунологических сдвигов при внебольничной пневмонии у часто болеющих детей / Ш.А. Латипова, П.М. Мадрахимов // Молодой ученый. – 2019. – № 5. – С. 63–65.
70. Лечение внебольничных пневмоний в практике участкового врача-педиатра / Н.В. Малюжинская, О.В. Полякова, А.П. Скиба [и др.] // Лекарственный вестник. – 2022. – Т. 23. – № 3. – С. 46–49.
71. Ли, Л.А. Нарушение энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови и его коррекция при внебольничной пневмонии у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – педиатрия / Ли Людмила Алексеевна; ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. – Хабаровск, 2015. – 136 с.
72. Локальный цитокиновый профиль у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма / Т.Г. Маланичева, Ю.Л. Мизерницкий, С.С. Можгина, Е.В. Агафонова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. – № 4. – С. 306.
73. Лютина, Е.И. Заболеваемость и смертность от внебольничной пневмонии у детей и подростков, проживающих в Кузбассе / Е.И. Лютина, Ф.К. Манеров // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94. – № 2. – С. 203–206.

74. Махкамова, Г.Т. Иммуитет у детей раннего возраста с внебольничной пневмококковой пневмонией / Г.Т. Махкамова // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3. – № 1. – С. 196.
75. Медведева, Т.Я. Прогнозирование развития, тяжести течения и исхода внебольничной пневмонии у детей раннего возраста: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 – Педиатрия / Медведева Татьяна Ярославовна; ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава. – Москва, 2008. – 110 с.
76. Мизерницкий, Ю.Л. Макролиды в современной терапии внебольничной пневмонии у детей / Ю.Л. Мизерницкий // Медицинский совет. – 2020. – № 18. – С. 80–85.
77. Можгина, С.С. Особенности локального цитокинового профиля при внебольничной пневмонии у детей, часто болеющих респираторными заболеваниями / С.С. Можгина, Т.Г. Маланичева, Е.Б. Агафонова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 4. – С. 244.
78. Мочалова, К.А. Региональный мониторинг внебольничной пневмонии на территории Чувашской Республики / К.А. Мочалова, А.Н. Арзяева // Актуальные проблемы управления здоровьем населения: сборник научных трудов V Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2022. – С. 94–98.
79. Нестеренко, З.В. Клинические метаморфозы пневмонии у детей в XXI веке / З.В. Нестеренко // Детская медицина Северо-Запада. – 2022. – Т. 10. – № 1. – С. 38–43.
80. Нишонова, Д.В. Эпидемиология внебольничной пневмонии у детей младшего возраста Андижанской области / Д. В. Нишонова, З. У. Мирзаева // Экономика и социум. – 2022. – № 5. – С. 551–554.
81. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году. Государственный доклад. – Москва, 2022. – 340 с.

82. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году. Государственный доклад. – Москва: Роспотребнадзор, 2019. – 338 с.
83. Опыт сравнительного анализа заболеваемости пневмониями и острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей после внедрения системы эпидемиологического мониторинга пневмоний / Н.А. Кравченко, Т.А. Гаврилова, М.И. Хакимова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 96–104.
84. Особенности внебольничных пневмоний у детей, госпитализированных в городской стационар / Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева, А.Н. Антоненко [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика: сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва, 2020. – С. 133–134.
85. Особенности цитокинового профиля при внебольничной пневмонии у детей, вызванной атипичными возбудителями / Л.Ф. Галимова, О.И. Пикуза, А.М. Закирова, З.Я. Сулейманова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. – № 2–3. – С. 54–62.
86. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство / Н.А. Геппе, Л.В. Козлова, А.В. Горелов [и др.]. – Москва: МедКом-Про, 2018. – 200 с. – ISBN: 978-5-9500978-0-5. – Текст: непосредственный.
87. Оценка состояния иммунной системы у детей с внебольничной пневмонией / Ф.М. Шамсиев, Д.П. Таджиханова, Р.А. Мусажанова [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. – 2020. – Т. 8. – № 1. – С. 378.
88. Перцева, М.В. Анализ использования лекарственных средств при лечении внебольничной пневмонии у детей / М.В. Перцева, Е.Н. Миронова, О.И. Ишкова // Молодежный инновационный вестник. – 2020. – Т. 9. – № S2. – С. 150–151.

89. Пневмония (внебольничная) у детей: клинические рекомендации Союза педиатров России Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. – Москва, 2022. – 82 с.
90. Полиморфизм генов про-и противовоспалительных цитокинов и острый бронхит у детей / О.И. Пикуза, Ф.Ф. Ризванова, Е.В. Генералова, О.А. Кравцова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 5. – С. 50–54.
91. Применение амоксициллина при внебольничной пневмонии у детей / В.В. Проворова, Е.И. Краснова, Л.М. Панасенко, В.Г. Кузнецова, Н.Г. Патурина // Лечащий врач. – 2017. – № 9. – С. 33.
92. Применение внутривенного иммуноглобулина пентаглобин в комплексном лечении тяжелых внебольничных пневмоний у детей / А.Ю. Арсланова, А.М. Алискандиев, М.И. Израилов, З.А. Алискандиева, Ф.Э. Исмаилова // Российский педиатрический журнал. – 2019. – Т. 22. – № 1. – С. 28–32.
93. Проявления эпидемического процесса внебольничной пневмонии среди детей до 5 лет при разных стратегиях иммунизации пневмококковой инфекции / В.В. Семериков, Е.С. Зубова, Л.В. Софронова, Е.М. Варламова // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии: материалы научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2019. – С. 41–45.
94. Пушкарева, О.С. Клинические и иммунологические особенности пневмонии у детей города Челябинска / О.С. Пушкарева, Н.В. Изюрова // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2017. – № 2. – С. 70–74.
95. Разварина, И.Н. Влияние экологических условий на здоровье детей дошкольного возраста в городах Вологде и Череповце / И.Н. Разварина // Стратегия и тактика социально-экономических реформ: национальные приоритеты и проекты. – Вологда, 2021. – С. 317–320.
96. Рациональная антибактериальная терапия при внебольничной пневмонии у детей / Н.А. Геппе, Н.Н. Розина, Л.В. Козлова [и др.] // Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 1 (1). – С. 22–29.
97. Рациональная антибактериальная терапия при инфекциях дыхательных путей у детей в аспекте предупреждения антимикробной резистентности / Н.А. Геппе,

- А.Б. Малахов, Е.Г. Кондюрина, И. Дронов // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 73–80.
98. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва: Литтерра, 2017. – Т. 2. – С. 29–74. – ISBN: 978-5-4235-0273-7. – Текст: непосредственный.
99. Роль атипичных бактериальных и вирусных патогенов в этиологической структуре инфекций нижних дыхательных путей у детей / Н.Ф. Бруснигина, Е.В. Сперанская, М.А. Махова [и др.] // Эпидемиологический надзор за актуальными инфекциями: новые угрозы и вызовы: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Нижний Новгород, 2021. – С. 309–313.
100. Романовская, О.Ф. Хламидийная пневмония у детей / О.Ф. Романовская, О.Н. Романова // Клиническая инфектология и паразитология. – 2020. – Т. 9. – № 1. – С. 40–49.
101. Савенкова, А.Е. Оценка эпидемиологической обстановки по заболеваемости внебольничными пневмониями на территории Нижегородской области за 2010–2019 гг. / А.Е. Савенкова, Н.В. Саперкин // VOLGAMEDSCIENCE: сборник тезисов VII Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием: материалы конференции. – Нижний Новгород, 2021. – С. 614–616.
102. Самсыгина, Г.А. Об использовании антибиотиков в амбулаторной практике при респираторной патологии у детей / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 97. – № 2. – С. 220–221.
103. Самсыгина, Г.А. Пневмонии у детей / Г.А. Самсыгина. – Москва, 2019. – 169 с. – ISBN: 978-5-9704-4395-8. – Текст: непосредственный.
104. Седых, М.В. Сравнительный анализ заболеваемости внебольничными пневмониями среди взрослых и детей Архангельской области и России / М.В. Седых, А.О. Грибкова // Advances in science and technology: сборник статей XXI Международной научно-практической конференции. – Москва, 2019. – С. 38–40.

105. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А.С. Симбирцев. – Санкт-Петербург: ООО "Издательство Фолиант", 2020. – 512 с. – ISBN: 978-5-93929-283-2. – Текст: непосредственный.
106. Скворцов, В.В. Роль вирусной инфекции в развитии внебольничной пневмонии / В.В. Скворцов, Э.А. Голиева, Г.И. Малякин // Справочник врача общей практики. – 2021. – № 11. – С. 43–53.
107. Современные аспекты диагностики и лечения внебольничной пневмонии у детей / М.Р. Курбанова, Ф.М. Шамсиев, Р.А. Мусажанова, Л.А. Шамсиева // Forcipe. – 2022. – Т. 5. – № S2. – С. 289–290.
108. Современные представления об эпидемиологии и факторах риска развития пневмонии у детей / А.С. Жаймкул, С.Т. Уразаева, К.Ш. Тусупкалиева [и др.] // Астана медициналық журналы. – 2021. – Т. 108. – № 2. – С. 8–18.
109. Сомова, А.В. Основные проявления эпидемического процесса внебольничных пневмоний в современных условиях / А.В. Сомова, А.А. Голубкова // Журнал «Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе». – 2021. – № S2. – С. 78–79.
110. Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с внебольничной пневмонией города Челябинска / А.Н. Узунова, К.В. Никушкина, Н.В. Изюрова, О.С. Пушкарева // Бюллетень медицинских интернет – конференций. – 2017. – Т. 7. – № 6. – С. 1281.
111. Стогова, С.Д. Внебольничные пневмонии у детей / С.Д. Стогова, Я.С. Андриенко, Т.Е. Макарова // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2022. – № 3. – С. 36–39.
112. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016 год / С.В. Яковлев, Е.В. Елисеева, М.П. Суворова [и др.] // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2017. – № 1, прил. – С. 17–25.
113. Таточенко, В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство / В.К. Таточенко. – Москва: «ПедиатрЪ», 2012. – 480 с. – ISBN: 978-5-904753-37-5. – Текст: непосредственный.

114. Таточенко, В.К. Внебольничные пневмонии у детей – проблемы и решения / В.К. Таточенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 1. – С. 9–21.
115. Таточенко, В.К. Резистентность бактериальной флоры и рекомендации по использованию антибиотиков при респираторных инфекциях / В.К. Таточенко // Фарматека. – 2019. – Т. 26. – № 1. – С. 16–21.
116. Ткачева, А.А. Внебольничные пневмонии у детей: этиологическая структура, возрастные особенности, лечение / А.А. Ткачева, А.С. Полякова, Д.С. Ясаков // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 25. – № 6. – С. 439.
117. Тургунова, М.А. Эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста в условиях севера / М.А. Тургунова, Л.А. Болотская // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере. – Сургут, 2020. – С. 235–240.
118. Урумбоева, З.О. Анализ этиологических факторов развития внебольничных пневмоний у детей дошкольного возраста / З.О. Урумбоева // Биология и интегративная медицина. – 2019. – № 4. – С. 24–30.
119. Файзиева, У.Р. Внебольничная пневмония у детей: современный взгляд на проблему / У.Р. Файзиева // Новый день в медицине. – 2020. – № 2. – С. 245–249.
120. Хазраткулов, А.Т. Особенности клинического течения острой внебольничной пневмонии у детей раннего возраста / А.Т. Хазраткулов, И.Л. Шарипов // Молодежь и медицинская наука в XXI веке: сборник трудов XX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Киров, 2019. – С. 89.
121. Хайдарова, С.Х. Роль маркеров воспаления в реализации затяжного течения пневмонии у детей / С.Х. Хайдарова // Достижения науки и образования. – 2020. – № 7. – С. 49–53.
122. Ходырев, К.Л. Антибиотикотерапия у детей в лечении внебольничной пневмонии / К.Л. Ходырев, Е.М. Грязева // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы 78-й Международной

научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Волгоград, 2020. – С. 140–141.

123. Цитокиновый профиль при внебольничной пневмонии у детей / Н.В. Изюрова, А.Ю. Савочкина, А.Н. Узунова, Д.Ю. Нохрин // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24. – № 5. – С. 943–954.

124. Цуканова, Е.С. Внебольничные пневмонии у детей в практике участкового врача-педиатра / Е.С. Цуканова, А.Д. Бузанова, Т.А. Хрипункова // Молодежный инновационный вестник. – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 119–121.

125. Шевчук, К.А. Внебольничная пневмония у детей: этиология и эпидемиология / К.А. Шевчук // Молодежь XXI века: шаг в будущее: материалы XXI региональной научно-практической конференции: в 4 т. – Благовещенск, 2020. – С. 115–116.

126. Шурховецкая, А.А. Сравнительная характеристика внебольничных пневмоний / А.А. Шурховецкая, Е.Е. Савченко, Е.С. Шаталова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – № 4. – С. 282–283.

127. Эпидемиологические особенности внебольничных пневмоний в экстремальных природно-климатических условиях / Р.С. Рахманов, Н.Н. Потехина, И.А. Гришин [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – № 4. – С. 53–56.

128. Эпидемиология и профилактика внебольничных пневмоний / А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова, Ю.В. Демина, З.М. Омариёв // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 43–48.

129. Этиологическая структура внебольничных пневмоний у детей раннего возраста / А.А. Какеева, С.Д. Боконбаева, Г.А. Джанабилова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 3. – С. 155–155.

130. Этиология внебольничной пневмонии у детей / И.Д. Абулфатли, К.О. Снаткина, А.П. Бучинский [и др.] // Научный медицинский вестник Югры. – 2021. – Т. 1. – № 5. – С. 79–81.

131. Amoxicillin duration and dose for community-acquired pneumonia in children: the CAP-IT factorial non-inferiority RCT / S. Barratt, J.A. Bielicki, D. Dunn [et al.] // Health Technol. Assess. – 2021. – Vol. 25. – № 60. – P. 1–72.

132. Amoxicillin for 3 or 5 days for chest-indrawing pneumonia in malawian children / A.S. Ginsburg, T. Mvalo, E. Nkwopara [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383. – № 1. – P. 13–23.
133. Analysis of national surveillance of respiratory pathogens for community-acquired pneumonia in children and adolescents / E.J. Roh, M.H. Lee, J.Y. Lee [et al.] // *BMC. Infect. dis.* – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 330.
134. Antibiotic choice and clinical outcomes in ambulatory children with community-acquired pneumonia / S.C. Lipsett, M. Hall, L. Ambroggio [et al.] // *J. Pediatr.* – 2021. – Vol. 229. – P. 207–215.
135. Antibiotic prescribing patterns for hospitalized children with community-acquired pneumonia in a secondary care center / S. Albuhaire, M.A. Farhan, S. Alanazi [et al.] // *J. Infect. Public. Health.* – 2021. – Vol. 14. – № 8. – P. 1035–1041.
136. Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review / S. Mathur, A. Fuchs, J. Bielicki [et al.] // *Paediatr. Int. Child. Health.* – 2020. – Vol. 38. – Suppl. 1. – P. 66–75.
137. Antimicrobial therapy of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children / H. Lee, K.W. Yun, H.J. Lee, E.H. Choi // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2020. – Vol. 16. – № 1. – P. 23–34.
138. Ao, X.X. The epidemiology of hospital death following pediatric severe community acquired pneumonia / X.X. Ao // *Ital. J. Pediatr.* – 2021. – Vol. 47. – № 1. – P. 25.
139. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review / J. Thomas, A. Pociute, R. Kevalas [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 46. – № 1. – P. 4.
140. Boyd, K. Back to the basics: community-acquired pneumonia in children / K. Boyd // *Pediatr. Ann.* – 2017. – Vol. 46. – № 7. – P. 257–261
141. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study / Pneumonia etiology research for child health (PERCH) study group // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394. – P. 757–779.

142. Changes in childhood pneumonia hospitalizations by race and sex associated with pneumococcal conjugate vaccines / A.D. Wiese, C.G. Grijalva, Y. Zhu [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 22. – № 6. – P. 1109–1112.
143. Chen, Y.C. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric community-acquired pneumonia / Y.C. Chen, W.Y. Hsu, T.H. Chang // *Emerg. Infect Dis.* – 2020. – Vol. 26. – № 7. – P. 1382–1391.
144. Chest radiograph findings in children aged 2-59 months hospitalised with community-acquired pneumonia, prior to the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in India: a prospective multisite observational study / S. Awasthi, T. Rastogi, N. Mishra [et al.] // *BMJ. Open.* – 2020. – Vol. 10. – № 5. – P. e034066.
145. Childhood pneumonia-the Drakenstein child health study / H.J. Zar, W. Barnett, L. Myer [et al.] // *S. Afr. Med. J.* – 2016. – Vol. 106. – № 7. – P. 642–643.
146. Clinical manifestations in infants and children with *Mycoplasma pneumoniae* infection / M.J. Søndergaard, M.B. Friis, D.S. Hansen, I.M. Jørgensen // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 13. – № 4. – P. e0195288.
147. Combination of clinical symptoms and blood biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children / M.U. Bhuiyan, C.C. Blyth, R. West [et al.] // *BMC. Pulm. Med.* – 2019. – Vol. 19. – P. 71.
148. Community-acquired pneumonia in children: myths and facts / K.W. Yun, R. Wallihan, A. Juergensen [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2019. – Vol. 36. – № 2 – P. 54–57.
149. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children / S. Jain, D.J. Williams, S.R. Arnold [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – № 9. – P. 835–845.
150. Complicated pneumonia in children / F.M. de Benedictis, E. Kerem, A.B. Chang [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396. – № 10253. – P. 786–798.
151. Cytokine concentrations in plasma from children with severe and non-severe community acquired pneumonia / J. Haugen, R.K. Chandyo, K.A. Brokstad [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – № 9. – P. e0138978.

152. Dean, P. Factors associated with pneumonia severity in children: a systematic review / P. Dean, T.A. Florin // *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* – 2020. – Vol. 7. – № 4. – P. 323–334.
153. Determinants of acute respiratory infection among children under-five years in Indonesia / R. Windi, F. Efendi, A. Qona'ah [et al.] // *J. Pediatr. Nurs.* – 2021. – Vol. 60. – P. S0882–5963.
154. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in children: South African thoracic society guidelines / H.J. Zar, D.P. Moore, S. Andronikou [et al.] // *Afr. J. Thorac. Crit. Care. Med.* – 2020. – Vol. 26. – № 3. – P. 104.
155. Diagnosis of community-acquired pneumonia in hospitalized children: a multicenter experience in Bolivia / J.G. Perales, L.S. Ortiz, R.L. Mafayle [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2021. – Vol. 40. – № 1. – P. 32–38.
156. Doherty, R.M. Climate change impacts on human health over Europe through its effect on air quality / R.M. Doherty, M.R. Heal, F.M. O'Connor // *Environ. Health.* – 2017. – Vol. 16. – Suppl 1. – P. 118.
157. Efficacy, safety and impact on antimicrobial resistance of duration and dose of amoxicillin treatment for young children with Community-Acquired Pneumonia: a protocol for a randomised controlled Trial (CAP-IT) / M.D. Lyttle, J.A. Bielicki, S. Barratt [et al.] // *BMJ. Open.* – 2019. – Vol. 9. – № 5. – P. e029875.
158. Elucidating the impact of the pneumococcal conjugate vaccine programme on pneumonia, sepsis and otitis media hospital admissions in England using a composite control / D. Thorrington, N. Andrews, J. Stowe [et al.] // *BMC. Med.* – 2020. – Vol. 16. – P. 13.
159. Epidemiologic and clinical characteristics of human bocavirus infection in infants and young children suffering with community acquired pneumonia in Ningxia, China / K. Ji, J. Sun, Y. Yan [et al.] // *Virol J.* – 2021. – Vol. 18. – № 1. – P. 212.
160. Epidemiology characteristics of *Streptococcus pneumoniae* from children with pneumonia in Shanghai: a retrospective study / W. Zhao, F. Pan, B. Wang [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 258.

161. Epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalised children in Indonesia: a multicentre, prospective study / D. Lokida, H. Farida, R. Triasih [et al.] // *BMJ Open*. – 2022. – Vol. 12. – № 6. – P. e057957.
162. Etiologic spectrum and occurrence of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia / W. Jiang, M. Wu, J. Zhou [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17. – P. 787.
163. Etiology and impact of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia / V.G. Nolan, S.R. Arnold, A.M. Bramley [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 218. – P. 179–188.
164. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents / Z.V. Rueda, Y. Aguilar, M.A. Maya [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 169.
165. Etiology of community-acquired pneumonia in 1500 hospitalized children / H. Oumei, W. Xuefeng, L. Jianping [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 90. – № 3. – P. 421–428.
166. Excess antibiotic treatment duration and adverse events in patients hospitalized with pneumonia: a multihospital cohort study / V.M. Vaughn, S.A. Flanders, A. Snyder [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2019. – Vol. 171. – P. 153–163.
167. Flahault, A. Climate change and infectious diseases / A. Flahault, R.R. de Castaneda, I. Bolon // *Public. Health Reviews*. – 2016. – Vol. 37. – № 1. – P. 1–3.
168. Galván, J.M. Review of non-bacterial infections in respiratory medicine: viral pneumonia / J.M. Galván, O. Rajas, J. Aspa // *Arch. Bronconeumol.* – 2015. – Vol. 51. – P. 590–597.
169. Gardiner, S.J. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children in / S.J. Gardiner, J.B. Gavranich, A.B. Chang; editor Cochrane Collaboration // *Cochrane database of systematic reviews*. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2015. – Текст: непосредственный.

170. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis / D.A. McAllister, L. Liu, T. Shi [et al.] // *Lancet. Glob. Health.* – 2019. – Vol. 7. – P. 47–57.
171. Impact of pneumococcal conjugate vaccines for children in high- and non-high-income countries / R. Cohen, J.F. Cohen, M. Chalumeau, C. Levy // *Expert. Rev. Vaccines.* – 2017. – Vol. 16. – P. 625–640.
172. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia hospitalizations and related costs in Ontario: a population-based ecological study / D.L. Luca, J.C. Kwong, A. Chu [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 66. – P. 541–547.
173. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in Finnish children in a nation-wide population-based study / A.A. Palmu, H. Rinta-Kokko, H. Nohynek [et al.] // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12. – P. e0172690.
174. Incidence and disease burden of community-acquired pneumonia in southeastern China: data from integrated medical resources / N. Jiang, R. Li, J. Bao [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2021. – Vol. 17. – № 12. – P. 5638–5645.
175. Incidence of community-acquired pneumonia in urban China: a national population-based study / Y. Sun, H. Li, Z. Pei [et al.] // *Vaccine.* – 2020. – Vol. 38. – P. 8362–8370.
176. Incidence of viral infection detected by PCR and real-time PCR in childhood community-acquired pneumonia: a meta-analysis / M. Wang, F. Cai, X. Wu [et al.] // *Respirology.* – 2015. – Vol. 20. – № 3. – P. 405–412.
177. Influence of sex, season and environmental air quality on experimental human pneumococcal carriage acquisition: a retrospective cohort analysis / K.S. Cheliotis, C.P. Jewell, C. Solórzano [et al.] // *ERJ. Open. Res.* – 2022. – Vol. 8. – № 2. – P. e00586.
178. IVAC international vaccine access center. Pneumonia and diarrhea progress report 2020. – Текст: непосредственный.
179. Jain, S. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children / S. Jain, D.J. Williams, S.R.N. Arnold // *Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 835–845.

180. Jain, S. Epidemiology of viral pneumonia / S. Jain // *Clin. Chest. Med.* – 2017. – Vol. 38. – № 1. – P. 1–9.
181. Katz, S.E. Pediatric community-acquired pneumonia in the United States: changing epidemiology, diagnostic and therapeutic challenges, and areas for future research / S.E. Katz, D.J. Williams // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 2020. – Vol. 32. – № 1. – P. 47–63.
182. Korppi, M. Antibiotic therapy in children with community-acquired pneumonia / M. Korppi // *Acta. Paediatr.* – 2021. – Vol. 110. – № 12. – P. 3246–3250.
183. Leung, A.K.C. Community-acquired pneumonia in children / A.K.C. Leung, A.H.C. Wong, K.L. Hon // *Recent pat inflamm allergy drug discov.* – 2020. – Vol. 12. – № 2. – P. 136–144.
184. Li, Z. Antibiotic treatment duration for community-acquired pneumonia in children in high-income countries-GRADE issues / Z. Li, Y. Gao, J. Lei // *Clin. Infect. Dis.* – 2022. – Vol. 75. – № 12. – P. 2283–2284.
185. Liu, L. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-2013, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis / L. Liu, S. Oza, D. Hogan // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385. – P. 430–440.
186. Local and systemic cytokine profiles in nonsevere and severe community-acquired pneumonia / M.S. Paats, I.M. Bergen, W.E. Hanselaar [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 41. – № 6. – P. 1378–1385.
187. Lu, Y.Y. Pathogen distribution and bacterial resistance in children with severe community-acquired pneumonia / Y.Y. Lu, R. Luo, Z. Fu // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2017. – Vol. 19. – № 9. – P. 983–988.
188. Macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae, United States / X. Zheng, S. Lee, R. Selvarangan [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 21. – № 8. – P. 1470–1472.
189. Marangu, D. Childhood pneumonia in low-and-middle-income countries: An update / D. Marangu, H.J. Zar // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2019. – Vol. 32. – P. 3–9.
190. Mycoplasma pneumoniae among children hospitalized with community-acquired pneumonia / P.K. Kutty, S. Jain, T.H. Taylor [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 68. – № 1. – P. 5–12.

191. *Mycoplasma pneumoniae* in children with and without community-acquired pneumonia. What do PCR and serology say? / A.R. Copete, C. Vera, M. Herrera [et al.] // *PIDJ.* – 2020. – Vol. 39. – № 7. – P. 104–108.
192. Nascimento-Carvalho, A.C. Clinical management of community-acquired pneumonia in young children / A.C. Nascimento-Carvalho, C.M. Nascimento-Carvalho // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2019. – Vol. 20. – № 4. – P. 435–442.
193. Peculiarities of the analysis of the level of proinflammatory cytokins in the community-acquired pneumonia in children / A. Akhaeyva, D. Zhupenova, T. Kenzhetaeva [et al.] // *Georgian med news.* – 2017. – Vol. 272. – P. 86–90.
194. Pneumococcal serotype distribution and antibiotic susceptibility in Malaysia: a four-year study (2016-2017) on invasive paediatric isolates / R. Arushothy, N. Ahmad, F. Amran [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 80. – P. 129–133.
195. Pneumonia / A. Torres, C. Cilloniz, M.S. Niederman [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2021. – Vol. 7. – № 1. – P. 25.
196. Prevalence, risk factors, and outcomes of bacteremic pneumonia in children / C.Q. Fritz, K.M. Edwards, W.H. Self [et al.] // *Pediatrics.* – 2019. – Vol. 144. – № 1. – P. e20203090.
197. Prognostic factors of severe community-acquired staphylococcal pneumonia in France / Y. Gillet, A. Tristan, J.P. Rasigade [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2021. – Vol. 58. – № 5. – P. e2004445.
198. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children / T.A. Tsai, C.K. Tsai, K.C. Kuo, H.R. Yu // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2021. – Vol. 54. – № 4. – P. 557–565.
199. Reliability of Pro-adrenomedullin and Interleukin 1 β in Predicting Severity of Community-Acquired Pneumonia in Pediatric Patients / M.F. Korkmaz, A. Güzel, M. Açıkgöz [et al.] // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2020. – Vol. 48. – № 1. – P. 81–89.
200. Rider, A.C. Community-acquired pneumonia / A.C. Rider, B.W. Frazee // *Emerg. Med. Clin. North. Am.* – 2020. – Vol. 36. – № 4. – P. 665–683.
201. Serum cytokine profile contributes to discriminating *M. pneumoniae* pneumonia in children / X.F. Xu, X.J. Li, J.L. Liu [et al.] // *Cytokine.* – 2016. – Vol. 86. – P. 73–78.

202. Severity of pneumonia in under 5-year-old children from developing countries: a multicenter, prospective, observational study / T. Bénet, V.S. Picot, S. Awasthi [et al.] // *Am J. Trop. Med. Hyg.* – 2017. – Vol. 97. – P. 68–76.
203. Sex-differences in incidence of hospitalizations and in hospital mortality of community-acquired pneumonia among children in Spain: a population-based study / J. de-Miguel-Díez, A. López-de-Andrés, V. Hernández-Barrera [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2022. – Vol. 181. – № 7. – P. 2705–2713.
204. Short-course antimicrobial therapy for pediatric community-acquired pneumonia: the SAFER randomized clinical trial / J.M. Pernica, S. Harman, A.J. Kam [et al.] // *JAMA. Pediatr.* – 2021. – Vol. 175. – № 5. – P. 475–482.
205. Short-vs standard-course outpatient antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in children: the SCOUT-CAP randomized clinical trial / D.J. Williams, C.B. Creech, E.B. Walter [et al.] // *JAMA. Pediatr.* – 2022. – Vol. 176. – № 3. – P. 253–261.
206. Smith, D.K. Community-acquired pneumonia in children: rapid evidence review / D.K. Smith, D.P. Kuckel, A.M. Recidoro // *Am. Fam. Physician.* – 2021. – Vol. 104. – № 6. – P. 618–625.
207. The association of antibiotic duration with successful treatment of community-acquired pneumonia in children / R.G. Same, J. Amoah, A.J. Hsu [et al.] // *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* – 2021. – Vol. 10. – № 3. – P. 267–273.
208. The changing epidemiology of community-acquired pneumonia: nationwide register-based study in Sweden / P. Naucler, B. Henriques-Normark, J. Hedlund [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2019. – Vol. 286. – № 6. – P. 689–701.
209. The etiology of pneumonia in HIV-1-infected south African children in the era of antiretroviral treatment: findings from the pneumonia etiology research for child health (PERCH) study / D.P. Moore, V.L. Baillie, A. Mudau [et al.] // *The pediatric infectious disease journal.* – 2021. – Vol. 40. – № 9. – P. 69.
210. The impact of cold weather on respiratory morbidity at Emory Healthcare in Atlanta / M.A. Lane, M. Walawender, E.A. Brownsword [et al.] // *Sci. Total. environ.* – 2022. – Vol. 813. – P. e152612.

211. The remaining unsolved problems for rational antibiotic therapy use in pediatric community-acquired pneumonia / S. Esposito, A. Argentiero, F. Rebecchi [et al.] // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2022. – Vol. 23. – № 4. – P. 497–505.
212. The role of miR-29c/B7-H3/Th17 axis in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia / Q.L. Li, Y.Y. Wu, H.M. Sun [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* – 2019. – Vol. 45. – № 1. – P. 61.
213. Tramper-Stranders, G.A. Childhood community-acquired pneumonia: a review of etiology- and antimicrobial treatment studies / G.A. Tramper-Stranders // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2020. – Vol. 26. – P. 41–48.
214. Viral and atypical bacterial detection in young Nepalese children hospitalized with severe pneumonia / M. Mathisen, S. Basnet, A. Christensen [et al.] // *Microbiol spectr.* – 2021. – Vol. 9. – № 2. – P. e0055121.
215. Viral etiology of respiratory tract infections in children at the pediatric hospital in Ouagadougou (Burkina Faso) / S. Ouédraogo, B. Traoré, Z.A. Nene Bi [et al.] // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 9. – № 10. – P. e110435.
216. Viral-bacterial (co-)occurrence in the upper airways and the risk of childhood pneumonia in resource-limited settings / J.S. Ngocho, L. Minja, C.E. van der Gaast-de Jongh [et al.] // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 81. – № 2. – P. 213–220.
217. Viruses and *Mycoplasma pneumoniae* are the main etiological agents of community-acquired pneumonia in hospitalized pediatric patients in Spain / E. Otheo, M. Rodríguez, C. Moraleda [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2022. – Vol. 57. – № 1. – P. 253–263.
218. WHO. Pneumonia. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia> – Текст: электронный. (Дата обращения 30.08.2023)
219. WHO. Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities: evidence summaries. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137319/9789241507813_eng.pdf?sequence=1 – Текст: электронный. (Дата обращения 30.08.2023)

220. Wiese, A.D. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on hospitalizations for pneumonia in the United States / A.D. Wiese, M.R. Griffin, C.G. Grijalva // *Expert. Rev. Vaccines*. – 2019. – Vol. 18. – № 4. – P. 327–341.
221. Yu, Y. Atypical pathogen infection in community-acquired pneumonia / Y. Yu, A. Fei // *Bioscience trends*. – 2016. – Vol. 10. – № 1. – P. 7–13.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Схема разбора истории болезни больных с заболеваниями органов дыхания

История болезни

ФИО _____

Адрес _____

Возраст _____ Пол _____

Поступил(а) на какой день заболевания _____

Клиническая картина болезни

Жалобы при поступлении:

- температура _____ сколько дней повышение температуры тела _____;
- характер кашля _____ длительность _____;
- беспокойство;
- рвота;
- послабление стула;
- при физикальном исследовании участковым врачом выявлены изменения в легких в виде асимметрии перкуторных или аускультативных звуков: ослабление дыхательных шумов (преимущественно слева), укорочение перкуторного звука: _____ да / нет

История жизни:

- ребенок родился(ась) доношенным(ой) _____ да / нет;
- антенатальный и постнатальный анамнез отягощены _____ да / нет;
- питание искусственное, смешанное, с какого возраста _____;
- вакцинирован(а) согласно календарю прививок _____ да / нет (если нет, указать причину мед. отвода _____);
- контакт с инфекционными больными _____ да / нет

Лечился(ась) на дому участковым педиатром с диагнозом _____

- получал(а) антибиотики и другие лекарственные препараты _____ да / нет; (если да, указать с какого дня и какие _____);
- продолжал(а) кашлять, температура тела увеличилась до 39,5⁰С _____ да / нет;
- доставлен(а) в стационар на какой день болезни _____ в связи с отсутствием эффекта от терапии

Объективный статус при поступлении:

- температура тела свыше 38,5⁰С более 3 суток _____ да / нет;
- частота сердечных сокращений (ЧСС) _____ уд/мин;
- частота дыхания (ЧД) _____ в минуту;
- артериальное давление (АД) _____ мм рт. ст.

Обследование:

- характер кашля _____;
- характер одышки _____ с участием вспомогательной мускулатуры _____;
- аускультативно: характер дыхания, наличие хрипов (указать каких и их локализацию) _____;
- перкуторно _____;
- бронхофония _____;
- голосовое дрожание _____

Лабораторные данные

Общий клинический анализ крови:

- лейкоциты _____ $10^9/\text{л}$;
- палочкоядерные нейтрофилы _____ %;
- сегментоядерные нейтрофилы _____ %;
- лимфоциты _____ %;
- тромбоциты _____ $10^9/\text{л}$;
- СОЭ _____ мм/ч.

Рентгенограмма легких:

- первое исследование (при поступлении в стационар, описание):

- второе исследование (в какой срок, описание):

Белки острой фазы воспаления _____

Бактериологическое исследование мокроты, содержимого трахеи, бронхов:
_____Иммунологическое исследование, ПЦР (при проведении указать результат)

Пневмония должна предполагаться, если тахипноэ возникает у пациента младше 2 лет с температурой 38°C . В мировой практике для оценки тахипноэ наиболее широко используются критерии ВОЗ:

- у детей 2–12 мес > 50 дыханий в мин;
- у детей 1–5 лет > 40 дыханий в мин;
- у детей старше 5 лет > 30 дыханий в мин;

При отсутствии лихорадки наличие пневмонии у детей сомнительно.

Критерии диагностики пневмонии

Пневмонический статус у детей раннего возраста:

- одышка без признаков бронхообструкции;
- дистальные хрипы при наличии синдрома бронхообструкции;
- бледность кожи с периоральным цианозом, который усиливается при возбуждении или кормлении.

Объективное обследование:

- при перкуссии грудной клетки: сокращения перкуторного звука над проекцией инфильтрации легочной ткани, на 3–5 день заболевания могут быть участки с тимпаническим оттенком;
- при аускультации легких: бронхиальное, ослабленное (над очагом инфильтрации) или жесткое дыхание, на 5 день заболевания при рассасывании очагов воспаления появляются локализованные мелкопузырчатые и влажные крепитирующие хрипы, при слиянии очагов выслушиваются бронхиальное дыхание, мелкие и крепитирующие влажные хрипы.

Общие симптомы:

- кашель влажный или сухой малопродуктивный, часто (до появления кашля) в акте дыхания принимают участие вспомогательные мышцы (раздувание крыльев носа, инспираторное втягивание ямки над грудиной);
- насморк;
- слабость, отсутствие аппетита, анорексия, отсутствие динамики веса;
- нарушения терморегуляции;
- проявления интоксикации разной степени выраженности.

Диагноз по классификации

В соответствии с классификацией выделяются следующие формы пневмонии:

Нозологическая форма по МКБ-10: Пневмония J11 – J18

- внебольничная
- внутрибольничная
- неонатальная (врожденная A500, аспирационная J620)
- при иммунодефиците

Формы:

- очаговая (очагово-сливная);
- сегментарная (моно- и полисегментарная);
- крупозная;
- интерстициальная.

Локализация:

- односторонняя;
- двусторонняя;
- сегмент легкого;
- доля легкого;
- легкое.

Течение:

- острое – до 6 нед;
- затяжное – от 6 нед до 6 мес;
- рецидивирующее.

Дыхательная недостаточность:

- 0 ст.;
- I ст.;
- II ст.;
- III ст.

Неосложненная/осложненная:

- Общими нарушениями:
 - токсико-септическое состояние;
 - инфекционно-токсический шок;
 - кардиоваскулярный синдром;
 - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром);
 - изменения со стороны центральной нервной системы: гипоксическая энцефалопатия, нейротоксикоз.
- Легочно-гнойным процессом:
 - деструкция;
 - абсцесс;
 - плеврит;
 - пневмоторакс.
- Воспалением разных органов:
 - синусит;
 - отит;
 - пиелонефрит;
 - менингит;
 - остеомиелит.

Лечение пневмонии

Антибактериальная терапия (монотерапия или сочетание нескольких препаратов)

_____ стартовая терапия _____

Коррекция в лечении АБ проведена _____ да/нет
 (если да, указать, какими _____)

Другое лечение с АБ _____

Улучшение состояния на какой день от начала лечения _____

Указать, клинические, лабораторные, рентгенологические данные положительные на _____
 (какой) день от начала лечения.

Осложнения/побочные реакции лечения _____ да/нет
 (если были, указать какие _____)

Проведена ли больному ступенчатая антибиотикотерапия _____ да/нет

Длительность лечения больного _____

Исход лечения _____

ПРИЛОЖЕНИЕ Б**Протокол исследования определения факторов риска развития
внебольничной пневмонии у детей раннего возраста**

ФИО и код на каждого ребенка _____

Адрес _____

Пол _____ Возраст _____ Вес _____

Анамнестические данные

Анамнез заболевания _____

Анамнез жизни _____

Объективный статус

Состояние _____

Самочувствие _____

Сон _____

Кожные покровы _____

Подкожно-жировая клетчатка _____

Костно-мышечная система _____

Дыхательная система _____

Сердечно-сосудистая система _____

Живот _____

Диурез _____

Стул _____

Клинические данные

Симптомы _____

Дополнительное обследование

Исследование периферической
крови _____

Общий анализ кала, кал на дисбактериоз (при сопутствующей патологии) _____

Бактериоскопический, цитологический, иммунологический (изучение клеточного и
гуморального звена иммунитета) _____

Определение чувствительности бактерий к химиопрепаратам _____

УЗИ органов брюшной полости _____

Рентгенография органов брюшной полости _____

Аллергические пробы (при сопутствующей атопии) _____

Определение общего и специфического иммуноглобулина Е в сыворотке крови (при сочетании
с атопией) _____

Консультация узких специалистов _____

Заключение _____

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Рисунок В.1 – Внебольничная правосторонняя сегментарная пневмония



Рисунок В.2 – Внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония



Рисунок В.3 – Внебольничная правосторонняя верхнедолевая пневмония

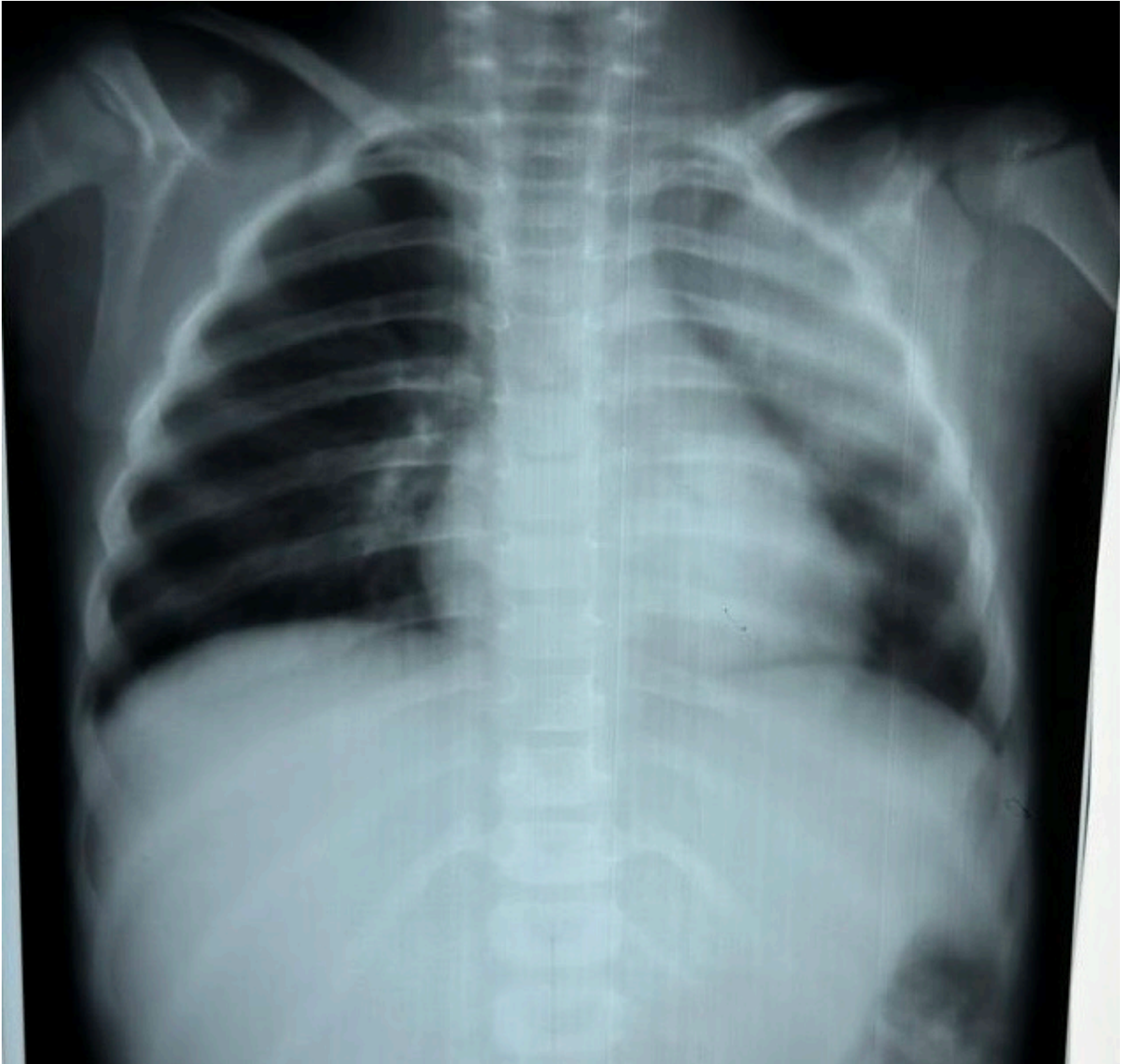


Рисунок В.4 – Внебольничная левосторонняя верхнедолевая пневмония